N° d'ordre : 482 E

THÈSES

présentées à la
FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

pour obtenir le grade de
DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

par

GÉRARD KILLÉ
Ingénieur-Chimiste E. S. C. M.
Licencié ès-Sciences Physiques
Maître-Assistant à la Faculté des Sciences de Strasbourg (E. S. C. M.)

1ère THÈSE

Sur l'hétérocyclisation des α-acylaminonitriles

2me THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 23 septembre 1968 devant la Commission d'Examen

MM. A. MAILLARD . . . . . Président
G. OURISSON
R. JACQUIER . . . Examinateurs
J. P. FLEURY

N° d'ordre : 482 E

THÈSES

présentées à la
FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

pour obtenir le grade de
DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

par

GÉRARD KILLÉ
Ingénieur-Chimiste E. S. C. M.
Licencié ès-Sciences Physiques
Maître-Assistant à la Faculté des Sciences de Strasbourg (E. S. C. M.)

1ère THÈSE

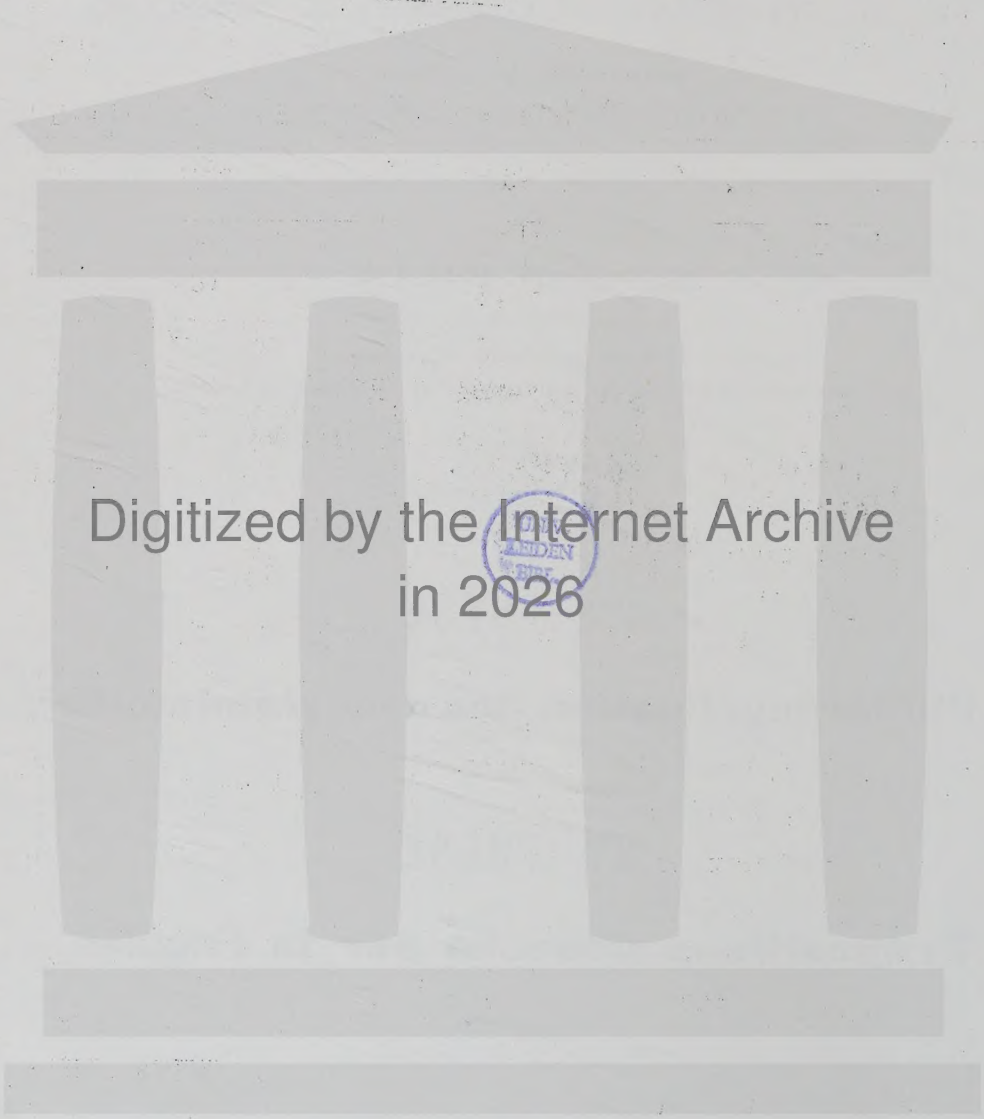
Sur l'hétérocyclisation des α-acylaminonitriles

2me THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 23 septembre 1968 devant la Commission d'Examen

MM. A. MAILLARD . . . . . Président
G. OURISSON, R. JACQUIER, J. P. FLEURY . . . Examinateurs


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552712_0032

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DES SCIENCES

Doyen : Professeur J.H. VIVIEN

Doyens Honoraires : A.KIRRMANN, P.LACROUTE, H.J.MARESQUELLE G.MILLOT

Professeurs Honoraires : P.DE BEAUCHAMP, L.BOISSELET, H.CARTAN G. CERF, C.CHABAUTY, A.CHRETIEN, J.DENY, Ch.EHRESMANN, M.FRECHET, Mle S.GILLET, A.HEE, R.HOCART, A.KIRRMANN, G.LEMEE, P.L'HERITIER, A.LICHNEROWICZ, L.NEEL, Ch.SADRON, E.TERROINE, R.THIRY, H.VILLAT, H.WEISS, Et.WOLFF, J.YVON.

Maître de Conférences Honoraire: R.WEIL.

Professeurs :

H.J.MARESQUELLE	T.	Biologie végétale
A.ROUSSEL	T.	Calcul différentiel et intégral et théorie des fonctions
H.FORESTIER	T.	Chimie générale
J.ROTHE	T.	Physique du Globe
P.LACROUTE	T.	Astronomie
J.H.VIVIEN	T.	Zoologie et Embryologie expérimentale
A.MAILLARD	T.	Physicochimie du Pétrole
S.GORODETZKY	T.	Physique générale et Physique nucléaire
L.SACKMANN	T.	Mécanique des Fluides
J.BYE	T.	Chimie Physique
R.LOMBARD	T.	Chimie organique
Mle M.PEREY	T.	Chimie nucléaire
S.GOLDSZTAUB	T.	Minéralogie et Pétrographie
P.JOLY	T.	Biologie générale
H.BENOIT	T.	Physicochimie macromoléculaire
P.CUER	T.	Physique générale et physique corpusculaire
G.MILLOT	T.	Géologie et Paléontologie
R.LECOLAZET	T.T.P.	Physique du Globe
H.SAUCIER	T.T.P.	Minéralogie
R.ROHMER	T.	Chimie minérale
Mle A.GAGNIEU	T.T.P.	Botanique
S.NIKITINE	T.	Physique générale
F.STUTINSKY	T.	Physiologie générale

B.WURTZ	T.T.P.	Chimie biologique
J.BRENET	T.	Electrochimie
G.OURISSON	T.T.P.	Chimie
A.GOCHE	T.T.P.	Physique nucléaire
R.CERF	T.	Physique générale
J.FRENKEL	T.T.P.	Mathématiques
P.TAGLANG	T.	Physique
J.P.LONGCHAMP	T.T.P.	Physique
A.DELUZARCHE	T.T.P.	Chimie
J.B.DONNET	T.T.P.	Chimie Physique
R.ARMBRUSTER	T.T.P.	Physique
A.ROCHE	T.T.P.	Physique du Globe
L.HIRTH	T.	Microbiologie
A.SIGOT	P.S.C.	Zoologie
J.COGNE	T.T.P.	Géologie
A.FUCHS	T.	Ménanique rationnelle
A.GALLMANN	T.T.P.	Physique
P.MIALHE	T.T.P.	Physiologie animale
J.P.EBEL	T.	Chimie biologique
J.PARROD	T.T.P.	Chimie
R.WEY	T.T.P.	Chimie
Mme D.MAGNAC	T.T.P.	Physique
M.DAUNE	P.S.C.	Physique
J.P.ADLOFF	T.T.P.	Chimie nucléaire
D.BERNARD	T.T.P.	Méthodes mathématiques de la physique
M.ZISMAN	T.T.P.	Mathématiques
E.DANIEL	T.	Physique expérimentale
P.CHEVALLIER	T.	Physique
J.GREMILLARD	T.T.P.	Mécanique des Fluides
P.CARTIER	T.	Mathématiques
G.REEB	T.	Topologie
F.NORGUET	T.	Analyse supérieure
R.CHAUVIN	T.	Psychophysiologie
J.WUCHER	P.S.C.	Physique
Mme M.BRINI	P.S.C.	Chimie
G.PERNY	P.S.C.	Physique
R.BARO	P.S.C.	Physique
H.DURANTON	P.S.C.	Botanique
R.WEISS	T.T.P.	Chimie
P.FEDERLIN	T.T.P.	Chimie
J.LERAY	P.S.C.	Physique
J.P.SCHWING	P.S.C.	Chimie
M.SIESKIND	P.S.C.	Physique
G.MONSONEGO	T.	Physique théorique
P.GABRIEL	T.T.P.	Mathématiques
C.WIPPLER	T.	Physicochimie des Hauts Polymères industriels
P.A.MEYER	T.T.P.	Mathématiques
G.WEILL	P.S.C.	Physique
J.M.BLOCH	T.	Chimie
A.CLAUSS	P.S.C.	Chimie
E.FOLLENIUS	P.S.C.	Zoologie

J.LUCAS ..... P.S.C. Géologie
G.GLAESER ..... T. Mathématiques
J.J.THIEBOLD ..... P.S.C. Biologie animale
J.H.WEIL ..... P.S.C. Chimie biologique
D.FOATA ..... P.S.C. Mathématiques.

Professeurs Associés :

S.R. DE GROOT ..... Physique

R.MARCHESSAULT ..... Physicochimie macromoléculaire
G.LUMER ..... Mathématiques
R.MORIARTY ..... Chimie organique
J.AUSLANDER ..... Physique corpusculaire

Maîtres de Conférences :

H.DANAN ..... Physique
Mme WINTER Ch. ..... Physique
J.P.EBERHART ..... Minéralogie
Mme D.CAGNIANT ..... Chimie
X.FERNIQUE ..... Mathématiques
J.STREITH ..... Chimie
F.GAUTIER ..... Physique propédeutique
G.SUTTER ..... Physique électronique
J.L.VERDIER ..... Mathématiques
J.M.LEHN ..... Chimie
Cl.ROBERT ..... Physique
Mr.LACROUTE ..... Biologie végétale
M.GOUNOT ..... Botanique
J.PRADINES ..... Mathématiques
A.GIRARDIE ..... Biologie animale
F.BECKER ..... Physique mathématique
J.DEHAND ..... Chimie minérale
Cl.GODBILLON ..... Mathématiques
M.KAROUBI ..... Mathématiques
A.MIGNOT ..... Mathématiques appliquées

Maître de Conférences Associé :

V.AVANISSIAN ..... Mathématiques

Secrétaire : G. SAINT-PE.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Jean-Pierre FLEURY

A SIMONE

A MES PARENTS

A FERNAND

A V A N T - P R O P O S

Le présent travail a été effectué de 1963 à 1968 au Laboratoire de Chimie Organique de l'Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse.

Qu'il me soit permis tout d'abord d'exprimer à mon maître, Monsieur le Professeur Jean-Pierre FLEURY, mes sentiments de vive reconnaissance pour l'intérêt constant et la grande sollicitude avec lesquels il a toujours guidé mes recherches. Sa culture scientifique et ses grandes qualités humaines auront été pour moi celles du pédagogue accompli.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Messieurs les Professeurs MAILLARD, OURISSON et JACQUIER d'avoir bien voulu juger ce travail.

Je remercie Monsieur le Directeur du Centre National de la Recherche Scientifique dont l'appui matériel en a permis la réalisation.

Les résultats fructueux des conseils de Monsieur ELGUERO m'imposent de l'en remercier ici, tout comme Monsieur ROESLER pour nos discussions si profitables consécutives à des sujets de recherche voisins.

Je ne saurais manquer de rendre hommage à mes anciens Professeurs auxquels je dois ma formation scientifique.

C'est Madame WIPF qui avec sa gentillesse coûtumière a assuré la mise en forme de ce travail; qu'elle en soit remerciée ici.

Enfin, que tous mes camarades de l'Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse, tant étudiants qu'élèves de thèse, qui ont fait en sorte que ces années de recherche aient

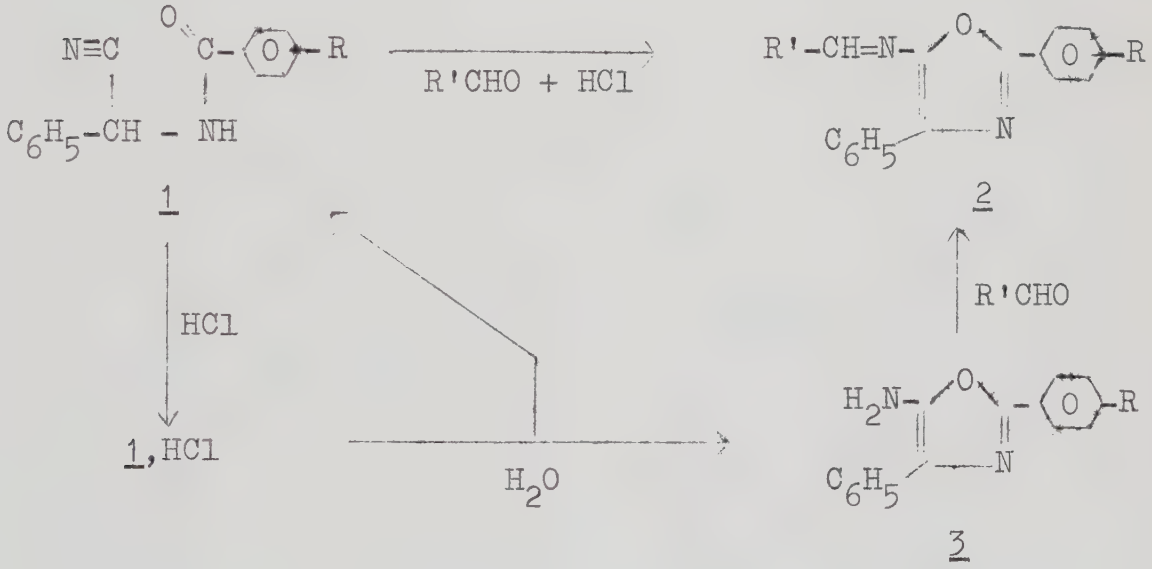
pris une telle importance pour ma formation humaine, trouvent ici l'expression de ma chaleureuse reconnaissance. La leçon que grâce à eux il me fût donné de recevoir de certaines personnalités rayonnantes, aura pris valeur de justification seconde de ce travail.

La présentation de ce travail sous forme de compilation de 4 mémoires publiés (ou à paraître) au Bulletin de la Société Chimique de France, nous a semblé rendre nécessaire l'adjonction:

- d'une introduction situant le cadre et les buts originels de notre travail,
- d'une conclusion générale, dans laquelle il est fait brièvement mention des résultats obtenus.

I N T R O D U C T I O N

En 1956, Lichtenberger et Fleury (1) avaient montré que l'action des aldéhydes sur des ∝ phényl ∝ acylamino acétonitriles 1 conduit en présence d'acide chlorhydrique à des bases de Schiff 2 dérivéesdu diphényl-2,4 amino-5 oxazole 3.



Dans le cas du substituant R=H, deux produits intermédiaires avaient été isolés:

- un chlorhydrate, jaune, de formule brute 1, HCl, qui précipite par passage d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution chloroformique du nitrile,

..

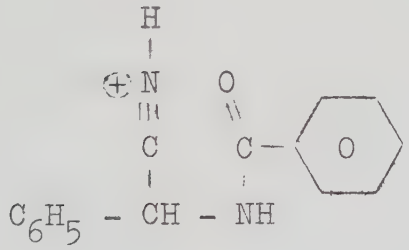
(1) J.Lichtenberger et J.P.Fleury, Bull.Soc.chim.,1956,p.1184.

- une base, jaune pâle, obtenue par dissolution du chlorhydrate dans le méthanol et reprécipitation par l'eau glacée. Ses solutions alcooliques, incolores, présentent une forte fluorescence bleue.

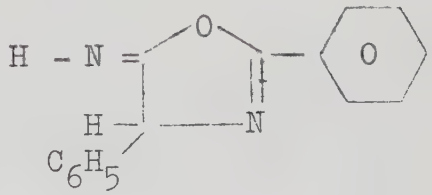
Le traitement précédent par l'eau conduit avec des rendements notables à la formation simultanée de nitrile 1.

Par réaction des aldéhydes avec la base, on aboutit aux produits 2.

Compte tenu des moyens techniques disponibles à l'époque, les auteurs avaient envisagé des structures amino-5 oxazole 3 pour la base, et sel de nitrilium 4 pour le chlorhydrate



4



5

Plusieurs questions se posaient au début du présent travail:

- la formation de la base de Schiff 2 à partir de 3 prouvant que ce dernier produit est cyclisé, on pouvait se demander s'il possède effectivement la structure amino-5 oxazole ou bien celle imino-5 oxazolone 5, l'existence d'un équilibre tautomère entre les deux formes 3 et 5 pouvant être envisagée;

- il y avait également lieu de déterminer si la forme ouverte 4 correspond bien au chlorhydrate 1, HCl, le fait que

l'hydrolyse de celui-ci conduise à une base cyclisée permettant de penser que le sel doit également être cyclisé. Si cette hypothèse était vérifiée, cela signifierait que c'est l'acide qui est l'agent de cyclisation. Cependant le retour au nitrile 1 par hydrolyse du chlorhydrate ne s'explique bien que si l'on admet une structure ouverte 4 pour celui-ci; on ne comprend alors pas pour quelle raison cette même action de l'eau conduit simultanément à la formation d'un hétérocycle.

On pouvait logiquement espérer approcher le problème en étudiant la réactivité de ces produits suivant le substituant R.

Le premier mémoire (N°98) décrit la synthèse et les propriétés physiques des α-acylaminonitriles de départ. Comme il est fait ultérieurement un usage intensif des techniques I.R., U.V. et R.M.N., nous avons cru devoir approfondir quelque peu l'examen spectroscopique de ces produits. Les bases de nos recherches étant extrêmement voisines, ce premier mémoire a été rédigé en collaboration avec Monsieur P.Roesler; les initiales P.R. et G.K. placées au début des paragraphes délimitent les contributions respectives.

L'étude de la structure des bases 3 ou 5 et des sels 1, HX fait l'objet du 2ème mémoire (N°793). Les techniques spectrométriques mises en oeuvre nous ont conduit à étudier outre les chlorhydrates, les dérivés des acides trifluoracétique et chlorosulfonique.

Le 3ème mémoire, en cours d'impression, traite des propriétés des amino-5 oxazoles 3. Du fait du nombre réduit de données spectroscopiques U.V. disponibles sur ce genre de produits, nous avons étudié l'absorption du système diénique conjugué amino-5 oxazole.

Nous nous sommes ensuite particulièrement attachés à l'élucidation du mécanisme de la réaction d'ouverture du cycle par catalyse acide, avec retour au nitrile 1.

Dans le cadre de l'étude précédente, nous avons été amenés à préparer la p.nitrophényl-2 phényl-4 oxazolone-5 dont l'éventuelle mise en évidence au cours de la réaction pouvait être intéressante. La démonstration de sa structure mésoionique, tout à fait particulière, fait l'objet du 4ème mémoire également sous presse.

N° 98. — Hétérocyclisation des nitriles α-acylamines.

I. — α-Acylaminonitriles de départ. Préparation, spectres IR et RMN,

par Pierre Roesler, Gérard Kille et Jean-Pierre Fleury.

(Laboratoire de Chimie Organique Générale, École Supérieure de Chimie, 68-Mulhouse.)

(*Manuscrit reçu le* 15.11.66.)

La synthèse d'une série d'α-acylaminonitriles, utilisés ultérieurement pour la formation d'amino-5 oxazoles, est décrite. Les spectres d'absorption IR et RMN ont été analysés; l'intensité d'absorption de la bande νC ≡ N a été plus particulièrement étudiée.

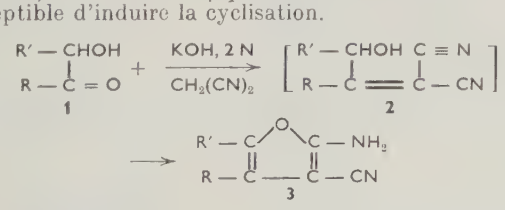
Introduction.

La cyclisation de nitriles porteurs d'un hétéroatome (N, S ou O le plus souvent) dans la chaîne a déjà été signalée à différentes reprises. On trouvera dans les Cahiers de Synthèse Organique (1) un certain nombre d'exemples correspondant au schéma suivant :

Des amino-pyrroles (et benzopyrroles), des amino-pyridines (et quinoléines), des amino-pyrazolines, pyrimidines ou pipérazines ont ainsi pu être préparés.

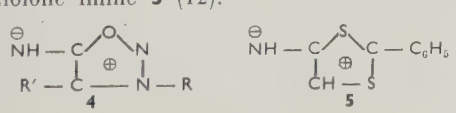
Toutes ces cyclisations procèdent de la formation d'une liaison entre l'hétéroatome nucléophile et le carbone électrophile du groupe nitrile. La réaction est effectuée soit en milieu basique, qui produit un centre nucléophile sur l'hétéroatome, soit en milieu acide qui exalte le pouvoir accepteur de la fonction nitrile. Du point de vue formel, une telle cyclisation ressemblera à l'hydrolyse du groupement nitrile, réalisable elle aussi en milieu basique ou acide.

Parmi les exemples plus récents de telles cyclisations, nous citerons l'obtention d'amino-2 furannes (2, 3, 4, 5, 6, 7) d'amino-2 thiophènes (8) ou d'amino-2 pyrrole (9) à partir de dérivés bifonctionnels et de méthylènes actifs du type $X - CH_2 - CN$ ($X = - CN$, $- COOR$, $- CONH_2$, $- CO - C_6H_5$, $- C_6H_4 - NO_2$). Ainsi, l'acyloïne **1** se condense avec le malodinitrile pour former l'amino-2 furanne **3**, vraisemblablement par l'intermédiaire d'un nitrile **2**, substitué en γ par un hétéroatome d'oxygène susceptible d'induire la cyclisation.

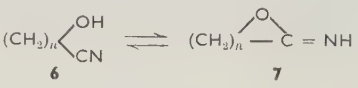


Dans le domaine de la formation d'hétérocycles à 5 maillons et 2 (ou 3) hétéroatomes, la cyclisation des hydrazones et oximes de β cétonitriles (conduisant à des amino-5 pyrazoles, respectivement des amino-5 isoxazoles) est connue depuis fort longtemps (10). On peut toutefois signaler à ce propos que dans ce cas la cyclisation se fait spontanément en milieu neutre et que l'hydrazone ou oxime intermédiaire n'est souvent même pas isolable.

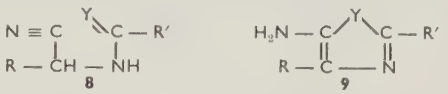
C'est également à des nitriles que l'on s'adresse pour réaliser des composés mésoioniques du type imino-5 oxadiazoles **4** (11, qui donne un résumé bibliographique) ou dithiolone imine **5** (12).



On prétend également (23) qu'il existe un équilibre entre les ω-cyanoalcanols **6** et les imino-lactones **7** isomères ($n = 2$, 3, 4 et 5), affirmation pour le moment uniquement basée sur l'examen des spectres IR et qui mériterait probablement un examen plus approfondi.



C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à la cyclisation des α-acylaminonitriles (**8**, Y = O) en amino-5 oxazoles (**9**, Y = O). Le principe d'une telle cyclisation était acquis dès 1948 (**13**, Y = O, R = $COOC_2H_5$, R′ = $- CH_2 - C_6H_5$, $- C_6H_5$ ou $- C_5H_9$) et différents auteurs l'ont appliqué entre temps, soit



en série oxazolique, soit en série thiazolique (**9**, Y = O ou S, R = — Al, — Ar, — CN, — COOR, — CHO, R′ = Ar, — NH — R, SH) (réf. 14 à 22); la cyclisation est en général obtenue par action de l'acide chlorhydrique sec dans un milieu organique indifférent.

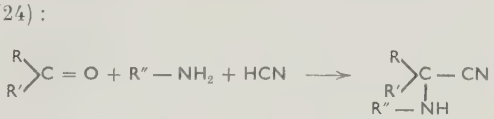
Toutefois, le mécanisme et les limites de cette réaction n'ont guère été approfondis. Dans cette série d'articles, nous nous proposons d'élucider un certain nombre de points restés obscurs jusqu'à présent, à savoir, entre autres : la structure, cyclique ou non, des chlorhydrates obtenus par action de l'acide chlorhydrique sur les α-acylaminonitriles, la possibilité d'obtention des imino-oxazolones à caractère mésoionique, les propriétés physiques et chimiques des amino-5 oxazoles encore très peu connues jusqu'à présent, etc...

Nous décrirons dans ce premier article la préparation et certaines propriétés physiques des nitriles α-acylaminés qui nous ont servi dans cette étude.

I. — Synthèse des nitriles de départ.

1. *Synthèse des α-aminonitriles.*

Les différentes voies d'accès aux α-aminonitriles ne sont que des variantes de la très ancienne réaction de Strecker (24) :

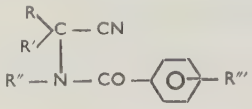


Les modes opératoires suivis mettent en jeu un composé carbonylé qui est, soit un aldéhyde (25, 26) ou son composé

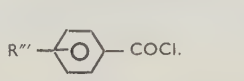
bisulfitique (27), soit une cétone (28), de l'ammoniaque ou une amine primaire et de l'acide cyanhydrique ou du cyanure de potassium.

2. *Synthèse des α-acylaminonitriles.*

Le passage des α-aminonitriles aux α-acylaminonitriles



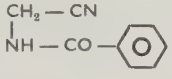
se fait par action d'un chlorure d'acide



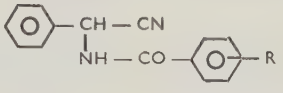
Pour des raisons d'encombrement stérique, la réaction s'effectue plus aisément — et les rendements sont supérieurs — lorsque R″ = H. Les nitriles ainsi synthétisés peuvent être classés en deux catégories principales (substitués ou non à l'azote) que l'on peut diviser en trois sous-catégories selon le degré de substitution du carbone en α du groupe nitrile.

Au total, les vingt α-acylaminonitriles étudiés se répartissent en six classes :

Classe **10**

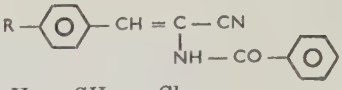


Classe **11**



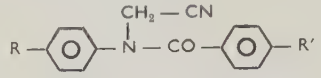
avec R = — H, *p*-CH_3, *p*-OCH_3, *p*-Cl, *p*-NO_2, *m*-NO_2, *o*-NO_2

Classe **12**



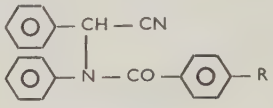
avec R = — H, *p*-CH_3, *p*-Cl

Classe **13**



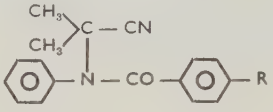
avec R = R′ = — H; R = — H, R′ = *p*-NO_2; R = *p*-CH_3, R′ = — H; R = *p*-Cl, R′ = — H

Classe **14**



avec R = — H, *p*-CH_3, *p*-NO_2

Classe **15**



avec R = — H, *p*-NO_2

II. — Étude des α-acylaminonitriles en spectrogrpahie IR.

1. *Étude qualitative* (G.K.).

Les échantillons dispersés en pastille de CsBr ont été étudiés sur un spectrophotomètre Beckmann IR 12. Les principales bandes d'absorption et leur attribution font l'objet du tableau I.

TABLEAU I

Nitriles	νC ≡ N	νC = O	νNH	δNH	Noyau benzénique				Divers
10	2 250	1 640	3 236	1 482	1 600	1 578	1 484	1 446	
11 R = — H	2 244	1 650	3 260	1 530	1 604	1 586	1 498	1 454	
R = *p*-CH_3	2 244	1 638	3 268	1 526	1 606	1 584	1 504	1 452	
R = *p*-OCH_3	2 252	1 636	3 300	1 534	1 606	1 584	1 504	1 452	
R = *p*-Cl	absente	1 650	3 260	1 530	1 604	1 586	1 498	1 454	
R = *p*-NO_2	2 244	1 646	3 276	(*)	1 604	1 598	1 498	1 450	vas.NO_2 1 520 vs.NO_2 1 340
R = *m*-NO_2	2 236	1 650	3 292	(*)	1 618	1 582	1 498	1 456	vas.NO_2 1 520 vs.NO_2 1 340
R = *o*-NO_2	absente	1 655	3 220	(*)	1 606	1 590	1 500	1 458	vas.NO_2 1 530 vs.NO_2 1 350
12 R = — H	2 218	1 660	3 236	1 482	1 600	1 578	1 484	1 446	νC = C 1 630
R = *p*-CH_3	2 214	1 658	3 260	1 480	1 600	1 582	1 508	1 444	νC = C 1 632
R = *p*-Cl	2 212	1 654	3 230	1 476	1 596	1 584	1 510	1 440	νC = C 1 626
13 R = R′ = — H	2 260	1 662	—	—	1 595	1 584	1 494	1 450	
R=—H, R′=*p*-NO_2	2 222	1 666	—	—	1 596	1 586	1 492	1 444	vas.NO_2 1 526 vs.NO_2 1 334
R = *p*-CH_3, R′=—H	absente	1 648	—	—	1 604	1 578	1 512	1 448	
R = *p*-Cl, R′ = — H	2 258	1 658	—	—	1 596	1 576	1 494	1 446	
14 R = — H	2 250	1 651	—	—	1 593	1 583	1 490	1 450	νCH tertiaire 2 930
R = *p*-CH_3	2 240	1 658	—	—	1 610	1 592	1 492	1 453	νCH tertiaire 2 920
R = *p*-NO_2	2 240	1 670	—	—	1 600	1 590	1 490	1 454	νCH tertiaire 2 942
									vas.NO_2 1 525 vs.NO_2 1 355
15 R = — H	2 225	1 655	—	—	1 598	1 590	1 490	1 447	
R = *p*-NO_2	2 244	1 664	—	—	1 598	1 590	1 494	1 456	vas.NO_2 1 525 vs.NO_2 1 370

(*) Gêné par vas.NO_2.

Dans la région 2 200-2 300 cm^{-1}, à l'exception des nitriles **15**, pour lesquels $\nu C \equiv N$ est nette, et des nitriles **12**, pour lesquels $\nu C \equiv N$ est intense, on observe pour tous les autres une bande nitrile très faible et parfois même indécelable. Or, il était important de mettre en évidence cette bande nitrile, car l'une des preuves de structure des « chlorhydrates » de nitrile est précisément la disparition de cette bande. De plus, s'il est bien connu que l'intensité de la bande nitrile varie considérablement en fonction de la nature du reste de la molécule, certains auteurs (29, 30) ont mis en évidence le rôle important de la substitution du carbone en α par un atome d'élément électronégatif; l'effet — I d'un reste — OR ou — NR_2 provoque une diminution d'intensité de la bande par variation du moment dipolaire de la liaison du groupe — C ≡ N. Ces considérations nous ont donc amenés à effectuer une étude détaillée et comparative de l'intensité de la bande nitrile pour les six types d'α-acylaminonitriles.

2. *Étude quantitative de l'absorption de la bande nitrile* (P.R.).

Pour exprimer quantitativement l'absorption de la bande nitrile, nous avons déterminé le coefficient d'extinction molaire ε_ν au nombre d'onde ν, donné par la loi de Beer :

$$\varepsilon_\nu = \frac{1}{Cl} \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right)_\nu$$

où C est la molarité de la solution, l l'épaisseur de la cuve, I_0 et I étant les intensités des radiations incidentes et transmises. Les résultats expérimentaux font l'objet du tableau II, dans lequel sont également incluses les mesures faites à titre de comparaison sur l'acétonitrile et le phénylacétonitrile.

TABLEAU II

Nitriles	Molarité mole.l^{-1}	$\nu C \equiv N$	ε_ν
10	0,300	2 250	3,9
11 R = H	0,300	2 248	5,1
R = *p*-OCH_3	0,300	2 246	5,8
R = *p*-Cl	0,300	2 247	4,7
R = *p*-NO_2	0,300	2 248	4,5
R = *m*-NO_2	0,300	2 246	5,7
R = *o*-NO_2	0,300	2 248	4,4
12 R = H	0,300	2 222	88,7
—	0,100	—	83,9
—	0,030	—	77,3
R = *p*-CH_3	0,030	2 221	96,3
R = *p*-Cl	0,030	2 223	64,1
13 R = R′ = H	0,300	2 257	3,7
R = H R′ = *p*-NO_2	0,300	2 256	3,1
R = *p*-CH_3 R′ = H	0,300	2 254	3,3
R = *p*-Cl R′ = H	0,300	2 248	2,1
14 R = H	0,300	2 248	3,1
R = *p*-CH_3	0,300	2 246	3,1
R = *p*-NO_2	0,300	2 249,5	2,7
15 R = H	0,300	2 239	6,9
R = *p*-NO_2	0,300	2 241	10,6
Acétonitrile	0,309	2 253	31,3
Phénylacétonitrile	0,309	2 253	19,8

Ces résultats appellent les commentaires suivants :

— à la concentration utilisée pour nos solutions, la bande nitrile, même de faible intensité, a néanmoins toujours été identifiée avec précision;

— les valeurs de ε_ν données n'ont qu'une valeur relative dans le solvant utilisé. Différents auteurs (31), (32) ont mis en évidence l'influence du solvant utilisé et les variations considérables d'intensité qu'entraînent par exemple le passage d'un solvant comme le tétrachlorure de carbone à un solvant hydrogéné comme le chloroforme, par formation de liaisons hydrogène (33, 34). Dans le cas d'un solvant aussi fortement hydrogéné que la cyclohexanone et à la forte concentration utilisée, nécessaire pour obtenir une intensité mesurable, les interaction solvant-soluté peuvent expliquer la décroissance des valeurs observées de ε_ν en fonction de la concentration (cas du nitrile **12**, R = H, choisi pour tester la loi de Lambert-Beer en raison de l'intensité de sa bande nitrile);

— la substitution du carbone porteur du C ≡ N par un groupe $-N\begin{matrix}R'\\R\end{matrix}$ affaiblit considérablement l'intensité de la bande nitrile; dans le cas des nitriles **15**, la disubstitution par deux restes méthyle à effet + I du carbone porteur du C ≡ N atténue cet effet. Pour les nitriles **12** par contre, l'intensité de la bande nitrile est élevée; ceci provient d'une part de la conjugaison de la double liaison avec le groupe C ≡ N; d'autre part, cette même double liaison confère à la molécule une structure rigide $>C=C\begin{matrix}CN\\N<\end{matrix}$; l'effet — I du groupe $-N\begin{matrix}R'\\R\end{matrix}$ est alors beaucoup moins puissant que dans le cas de l'enchaînement $>N-\overset{|}{\underset{|}{C}}-CN$ soumis à la libre rotation.

III. — Étude des α-acylaminonitriles en RMN.

Les spectres ont été effectués (P.R.) en solution dans le deutérochlororoforme ou l'hexadeutérodiméthylsulfoxyde sur un appareil Varian A-60-A avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques δ en ppm des différents protons font l'objet du tableau III.

Les spectres des nitriles **10**, **11** et **12** présentent le plus d'intérêt. Le nitrile hippurique **10** possède un enchaînement — NH — CH_2 — conduisant à un système AX_2. Les protons du carbone (2) donnent un doublet, le proton de l'azote (1) un triplet mal séparé, la constante de couplage J_{12} étant de 6 Hz. Le signal dû au proton fixé sur l'azote disparaît progressivement par addition d'eau lourde dans la solution.

Les nitriles **11** possèdent un enchaînement

— NH — CH —

conduisant à un système AX; les deux protons donnent chacun un doublet (JAX = 8 Hz). Par adidtion d'eau lourde, le doublet du proton fixé sur l'azote disparaît progressivement, alors que le doublet du proton fixé sur le carbone se résout en un pic unique. La deutération de l'azote se fait de plus en plus rapidement, en passant de substituants positivants (R = *p*-OCH_3) à des substituants négativants (R = *m*-NO_2, R = *o*-NO_2, R = *p*-Cl, R = *p*-NO_2). De plus, si l'intégration des spectres (effectuée avant addition d'eau lourde) est équivalente pour le proton NH et le proton CH dans le cas où R = — OCH_3 ou — H (cf. fig. 1), il n'en est plus de même dans les autres cas; ainsi le signal d'intégration est deux fois plus faible pour le proton NH que pour le proton CH dans le cas où R = *p*-Cl ou *p*-NO_2 (cf. fig. 2). Du fait de l'action du solvant

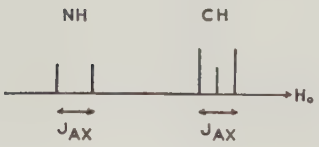
TABLEAU III

Nitriles	Solvant	Protons aromatiques	CH tertiaire	CH_2	CH_3	NH
10	$CDCl_3$	de 7,40 à 7,90	—	4,41	—	indécelable (*)
	$(CD_3)_2SO$	de 7,17 à 7,92	—	4,20	—	9,05
11 R = — H	$CDCl_3$	de 7,30 à 7,95	6,32	—	—	6,94
—	$(CD_3)_2SO$	de 7,17 à 8,00	6,32	—	—	9,67
R = *p*-CH_3	$(CD_3)_2SO$	de 7,10 à 8,00	6,38	—	2,39	9,65
R = *p*-OCH_3	$(CD_3)_2SO$	de 6,83 à 7,85	6,24	—	—	9,42
R = *p*-Cl	$(CD_3)_2SO$	de 7,20 à 7,90	6,30	—	—	9,74
R = *p*-NO_2	$(CD_3)_2SO$	de 7,20 à 8,30	6,30	—	—	9,97
R = *m*-NO_2	$(CD_3)_2SO$	de 7,27 à 8,69	6,33	—	—	10,02
R = *o*-NO_2	$(CD_3)_2SO$	de 7,20 à 8,10	6,22	—	—	9,68
12 R = — H	$CDCl_3$	de 7,40 à 7,90	6,89	—	—	indécelable (*)
—	$(CD_3)_2SO$	de 7,32 à 8,02	7,27	—	—	10,37
R = *p*-CH_3	$CDCl_3$	de 7,25 à 7,90	6,88	—	2,39	indécelable (*)
—	$(CD_3)_2SO$	de 7,25 à 8,15	7,20	—	2,34	10,45
R = *p*-Cl	$(CD_3)_2SO$	de 7,28 à 8,00	7,21	—	—	10,30
13 R = R′ = — H	$CDCl_3$	de 7,00 à 7,55	—	4,74	—	—
R = — H, R′ = *p*-NO_2	$CDCl_3$	de 7,05 à 8,10	—	4,78	—	—
R = *p*-CH_3, R′ = — H	$CDCl_3$	de 7,05 à 7,45	—	4,73	2,30	—
R = *p*-Cl, R′ = — H	$CDCl_3$	de 7,00 à 7,60	—	4,75	—	—
14 R = — H	$CDCl_3$	de 7,05 à 7,40	de 6,70 à 6,95	—	—	—
R = *p*-CH_3	$CDCl_3$	de 7,00 à 7,40	de 6,70 à 6,95	—	2,23	—
R = *p*-NO_2	$CDCl_3$	de 7,05 à 8,05	de 6,70 à 6,92	—	—	—
15 R = — H	$CDCl_3$	de 7,00 à 7,45	—	—	1,73	—
R = *p*-NO_2	$CDCl_3$	de 7,10 à 8,10	—	—	1,73	—

(*) Faible solubilité du nitrile dans $CDCl_3$.

I. rel. = 1 I. rel. = 1

Fig. 1. — 11 R = H.



I. rel. ≃ 0,5 I. rel. = 1

Fig. 2. — 11 R = *p*-NO_2.

(hexadeutérodiméthylsulfoxyde à moins de 0,1 % de $D_2O + H_2O$), il y a coexistence de deux formes

— ND — CH — et — NH — CH —.

Le proton fixé sur le carbone du dérivé deutéré donne un pic unique, alors que dans l'autre cas il donne un doublet; il en résulte sur le spectre une sorte de « triplet » de superposition où le pic médian est le moins intense. Dès l'addition d'eau lourde, le pic médian croît très rapidement jusqu'à disparition des deux pics extérieurs; il ne reste plus alors que la forme — ND — CH —.

Il faut également noter, dans le cas où R = — H, la différence considérable entre les déplacements chimiques du proton fixé sur l'azote lorsque les spectres sont pris dans le deutérochloroforme et l'hexadeutérodiméthylsulfoxyde; dans le premier cas, on obtient un doublet aplati de faible intensité centré à 6,94 ppm, tandis que dans le second le doublet est centré à 9,67 ppm. Dans le cas des nitriles **12**, on peut faire les mêmes remarques concernant le proton fixé sur le carbone, atténuation lente (si R = — H ou *p*-CH_3) ou rapide (R = *p*-Cl) du signal par addition d'eau lourde.

Pour les nitriles **14**, le proton du CH tertiaire ne donne pas un signal unique, mais plusieurs pics. Ce phénomène peut être provoqué par des empêchements partiels de libre rotation autour des liaisons et conduisant à des rotamères. Nous n'avons pas pu confirmer cette hypothèse par des mesures à haute température faute de solvant convenable. Dans la cyclohexanone par exemple, le déplacement chimique du proton CH est tel qu'il est confondu avec les protons aromatiques.

Partie expérimentale.

1. *Préparation des α-acylaminonitriles.*

Nitrile **10**: préparé selon (35).

Nitriles **11** (G. K.) : préparés selon une variante de la méthode de Ruggeri et Rigoli (36). A une solution de 0,35 mole d'α-aminonitrile dans 50 cm³ d'éther et 100 cm³ de pyridine, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,5 mole de chlorure d'acide

dans 50 cm³ d'éther si R = — H, *p*-CH_3, *p*-OCH_3 ou *p*-Cl, 500 cm³ d'éther si R = *p*-NO_2, *m*-NO_2 ou *o*-NO_2. La température de — 5 °C

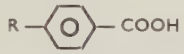
TABLEAU IV

Nitriles	F °C	F °C litt.	Rdt % (par rapport à l'aminonitrile)	C %		H %		N %	
				calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
11 R = — H	156,5	156,5 (35) 159 (36)	94						
R = *p*-CH_3	154	154 (35)	85						
R = *p*-OCH_3	149	—	82	72,16	72,46	5,27	5,01	10,52	10,64
R = *p*-Cl	168	—	90	66,53	66,43	4,06	3,93	10,35	10,20
R = *p*-NO_2	162,5	160,5 (35)	72						
R = *m*-NO_2	164	—	70	64,20	64,05	3,92	4,21	14,95	15,22
R = *o*-NO_2	155	—	55	64,20	63,88	3,92	3,96	14,95	15,10
13 R = R' = — H	98	101 (38)	47,5	76,30	76,08	5,09	5,23	11,85	11,89
R = — H, R' = *p*-NO_2	99	—	55	64,05	64,07	3,91	3,99	14,92	15,08
R = *p*-CH_3, R' = — H	78	—	48	76,90	76,85	5,60	5,76	11,20	11,35
R = *p*-Cl, R' = — H	90	—	50	66,50	66,46	4,07	4,12	10,35	10,44
14 R = — H	87,5	87 (39) 167 (40)	61,5	80,07	80,20	5,12	5,34	8,97	9,00
R = *p*-CH_3	79	—	64,5	80,90	80,77	5,52	5,49	8,60	8,85
R = *p*-NO_2	136	—	79	70,50	69,76	4,20	4,17	11,78	11,83
15 R = — H	123	—	42,5	79,60	77,76	6,13	6,27	10,71	10,77
R = *p*-NO_2	140	—	48	67,95	66,09	4,91	5,15	13,71	13,71

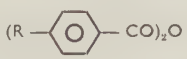
est maintenue constante pendant l'addition du chlorure d'acide sous vive agitation. Le mélange réactionnel est alors laissé sous forte agitation pendant 16 h à température ambiante; le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans le toluène.

Nitriles **12**: préparés selon (37).

Nitriles **13**, **14**, **15** (P.R.): préparés selon le mode opératoire déjà utilisé pour les nitriles **11**; mais, après 16 h d'agitation, un seul nitrile (**14**, R = *p*-NO_2) est obtenu à l'état de précipité. Dans tous les autres cas, on obtient un précipité de faible importance qui est du chlorhydrate de pyridine accompagné de traces d'acide



ou d'anhydride



provenant du chlorure d'acide engagé. On filtre, recueille le filtrat, évapore sous pression réduite les solvants encore présents; on obtient une huile visqueuse orangée qui subit alors des lavages répétés à HCl 5 %, H_2O puis NaOH 5%. Il en résulte une masse pâteuse qui devient progressivement cristalline par digestion dans un minimum d'alcool absolu. Le dérivé brut est filtré puis recristallisé dans l'alcool absolu.

Nous résumons dans le tableau IV les caractéristiques des nitriles préparés.

2. *Conditions opératoires des mesures d'absorption IR.*

Les mesures ont été effectuées avec un spectrophotomètre Beckmann IR 12 dans les conditions suivantes:

— fente spectrale 0,8 cm^{-1} constante dans l'intervalle de mesure; dans tous les cas, cette largeur de fente spectrale ne dépassait pas le dixième de la largeur à mi-hauteur de la bande étudiée;
— vitesse de déroulement du spectre 8 cm^{-1} par mn;
— cuves à épaisseur variable R.I.I.C. à fenêtres en NaCl;
— température de la cuve de mesure 33 ± 2 °C;
— opération à double faisceau avec compensation par cuve contenant le solvant.

Les spectres ont été pris en transmission et le 100 % réglé avant chaque mesure avec les deux cuves remplies de solvant. L'épaisseur de la cuve contenant la solution a été déterminée par la méthode classique des interférences; cette épaisseur, la même pour toutes nos mesures, est de 0,0291 cm. Le solvant utilisé est la cyclohexanone en raison du défaut de solubilité de nos nitriles dans les solvants halogénés généralement utilisés pour ce genre de mesures. En raison de la faible intensité de la bande nitrile nous avons dû utiliser la concentration la plus élevée possible, à la limite de la saturation, soit 0,3 mole/l, excepté pour les nitriles **12**.

Nous remercions le CNRS dont le soutien matériel et le service de microanalyse ont permis la réalisation de ce travail, ainsi que M. Perol pour sa collaboration dans la prise des spectres IR.

Bibliographie.

(1) J. Mathieu et A. Allais, *Cahiers de Synthèse Organique*, Volume IX, -Masson Paris, 1962.
(2) G. Westöö, *Acta chem. scand.*, 1959, **13**, 692.
(3) F. Korte et K. Trautner, *Ber.*, 1962, **95**, 308.
(4) J. H. Wood, C. S. Colburn, L. Cox et H. C. Garland, *J. amer. chem. Soc.*, 1944, **66**, 1540 et J. Derkosch et I. Specht, *Monasth. Chem.*, 1961, **92**, 542.
(5) F. Langer, F. Wessely, W. Specht et P. Klezl, *Monasth. Chem.*, 1958, **89**, 239.
(6) A. R. Katritzky et J. Derkosch, *Monasth. Chem.*, 1962, **93**, 541.
(7) K. Gewald, *Ber.*, 1966, **99**, 1002.
(8) K. Gewald, *Angew. Chem.*, 1965, **98**, 3571.
(9) K. Gewald, *Z. Chem.*, 1961, **1**, 349.
(10) R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Vol. V, J. Wiley, New York, 1957.
(11) H. U. Daeniker et J. Druey, *Helv. chim. Acta*, 1962, **45**, 2426.
(12) M. Ohta et M. Sugiyama, *Bull. chem. Soc. Jap.*, 1963, **33**, 1437.
(13) J.C.I., B.P. 596537 (6.1.1948).
(14) J. W. Cornforth et H. T. Huang, *J. chem. Soc.*, 1948, p. 1969.
(15) A. H. Cook, G. Harris et A. L. Levy, *J. chem. Soc.*, 1949, p. 3227.
(16) A. H. Cook et D. Hunter, *J. chem. Soc.*, 1952, p. 3789.
(17) A. H. Cook, I. Heilbronn et A. L. Levy, *J. chem. Soc.*, 1947, p. 1594.
(18) A. H. Cook, I. Helbronn et A. L. Levy, *J. chem. Soc.*, 1947, p. 1598.
(19) J. Lichtenberger et J. P. Fleury, *Bull. Soc. chim.*, 1955, p. 1320.
(20) J. P. Fleury et A. Baysang, *C. R. Acad. Sci*,, 1962, **254**, 4310.
(21) M. Grifantini et M. L. Stein, *Ann. Chim.* (Italie), 1965, **55**, 576.
(22) J. P. Ferris et L. E. Orgel, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 3829.
(23) H. Matsui et S. Ishimoto, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 1827.

(24) A. Strecker, *Ann. Chem.*, 1850, **75**, 23; 1854, **91**, 349.
(25) J. V. Dubsky, *Chem. Ber.*, 1919, **52**, 232.
(26) E. Knoevenagel, *Chem. Ber.*, 1904, **37**, 4079.
(27) E. Knoevenagel, *Chem. Ber.*, 1904, **37**, 4081.
(28) H. Bucherer et A. Grolee, *Chem. Ber.*, 1906, **39**, 990.
(29) R. E. Kitson et N. E. Griffith, *Anal. Chem.*, 1952, **24**, 334.
(30) P. Sensi et G. G. Gallo, *Gazz. chim. ital.*, 1955, **85**, 224.
(31) J. P. Jesson et H. W. Thompson, *Spectrochim. Acta*, 1958, **13**, 217.
(32) C. D. Ritchie, B. A. Bierl et R. J. Honour, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 4687.
(33) H. W. Thomson et G. Steel, *Trans. Faraday Soc.*, 1956, **52**, 1451.
(34) T. L. Brown, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 794.
(35) J. Lichtenberger et J. P. Fleury, *Bull. Soc. chim.*, 1956, p. 1184.
(36) G. Ruggeri et G. Rigoli, *Gazz. chim. ital.*, 1924, **54**, 550.
(37) J. P. Fleury et A. Baysang, *C. R. Acad. Sci.*, 1962, **254**, 4311.
(38) I. W. Elliott Jr., *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 4408.
(39) R. F. Collins et T. Henshall, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 1881.
(40) A. Dornow et S. Luppert, *Chem. Ber.*, 1956, **89**, 2718.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société chimique de France*
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 1er trimestre 1967
Masson et Cie éditeurs, Paris.

Imprimé en France.

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1967, n° 12, p. 4619.

N° 793. — Hétérocyclisation des nitriles α-acylamines.
II. — Sur la structure des amino-5 oxazoles et de leurs sels (*),

par Gérard Kille et Jean-Pierre Fleury.

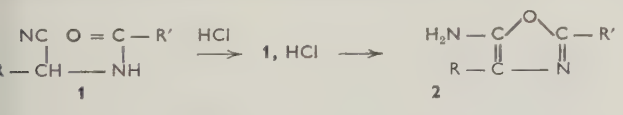
(Laboratoire de Chimie Organique Générale, École Supérieure de Chimie, 68-Mulhouse.)

(Manuscrit reçu le 26.6.67.)

Par action d'acides forts (HCl, CF_3COOH ou $ClSO_3H$) les α-phényl α-acylaminoacétonitriles se cyclisent en sels d'aryl-2 phényl-4 amino-5 oxazoles, dont la structure a été étudiée par spectrométrie IR et RMN. Par hydrolyse de ces sels on accède aux amino-5 oxazoles correspondants pour lesquels la structure — NH_2 a pu être démontrée.

Introduction.

La cyclisation des α-acylaminonitriles du type **1** en amino-5 oxazoles **2** est obtenue par l'action d'un réactif acide, avec formation d'un sel intermédiaire (**1**, HCl par exemple) qui libère la base par traitement aqueux.



Lichtenberger et Fleury (1) avaient admis en 1956 une structure de sel de nitrilium, non cyclisée, pour l'intermédiaire **1**,HCl, hypothèse basée à l'époque sur des arguments chimiques. Grifantini et Stein (2), par contre, attribuent au chlorhydrate obtenu à partir d'acétylaminocyanacétate d'éthyle une structure cyclisée. On peut signaler également que les sels dérivés des N-nitroso α-aminonitriles sont considérés comme ayant une structure cyclisée de sels de sydnone imines (3, 4, 5, 6, 7).

Nous nous proposons dans ce qui suit d'étudier par spectroscopie infrarouge et résonance magnétique nucléaire la structure des sels du type **1**,HCl et des bases **2** qui en dérivent.

(*) I. : voir *Bull. Soc. Chim.*, 1967, p. 545.

I. Préparation des sels **1**, HCl *et des bases* **2**.

Les sels **1**, HCl (R = C_6H_5 —, R' = C_6H_5 —, *p*-CH_3—C_6H_4 —, *p*-CH_3 — O — C_6H_4 —, *p*-Cl — C_6H_4 —, *p*-NO_2 — C_6H_4 —, *m*-NO_2 — C_6H_4 — et *o*-NO_2 — C_6H_4 —) sont obtenus par passage d'acide chlorhydrique sec dans une solution chloroformique du nitrile **1**. Ce sont des solides bien cristallisés, colorés en jaune, orange ou rouge suivant la substitution, et stables en atmosphère sèche.

On les obtient également, mais avec des rendements plus faibles, par agitation d'une solution chloroformique du nitrile avec l'acide chlorhydrique concentré. D'autre part on peut préparer des sels en solution (**1**, CF_3COOH) par dissolution des nitriles dans l'acide trifluoracétique.

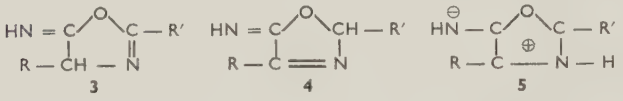
La purification des chlorhydrates est difficile par suite de leur sensibilité aux solvants aqueux ou d'une façon générale aux solvants à caractère nucléophile (diméthylsulfoxyde, alcools); mais l'acide acétique est utilisable comme solvant de recristallisation.

Les bases **2**
(R = C_6H_5 —, R' = C_6H_5 —, *p*-CH_3 — O — C_6H_4 —, *p*-Cl — C_6H_4, *p*-NO_2 — C_6H_4 — et *m*-NO_2 — C_6H_4 —)
sont obtenues à partir des sels précédents par un traitement aqueux ou hydroalcoolique. On isole ainsi, en proportions variables suivant la substitution, les amino-5 oxazoles **2**, facilement séparables des nitriles **1** qui se forment simultanément lors de ce traitement. La coloration des bases

solides va du jaune pâle au rouge; leurs solutions présentent une fluorescence bleue, sauf celles des dérivés nitrés.

II. — Structure des bases **2**.

A côté de la structure **2**, on peut envisager *a priori* trois formes tautomères **3**, **4** et **5**.



3 **4** **5**

Dans le domaine des oxazolones-5 on connaît des structures du type **3** (8), alors que des pseudo-oxazolones correspondant à l'isomère **4**, postulées comme intermédiaires réactionnels, n'ont jamais été isolées (9). L'isomère **5** correspond à une base mésoionique du type sydnoneimine, très peu probable d'ailleurs vu que l'azote cyclique n'est pas substitué.

Nous rassemblons dans le tableau I les données spectroscopiques concernant nos bases.

En RMN on constate dans toutes ces bases un massif assez large aux environs de $6{,}3 \times 10^{-6}$, dont l'intensité par rapport aux protons aromatiques ou à un méthyle correspond à deux protons et qui disparaît par addition d'eau lourde. Ceci permet d'éliminer les tautomères **3**, **4** et **5** pour lesquels deux signaux devraient apparaître.

Par ailleurs on signale récemment dans la littérature (10, 11) des valeurs analogues pour des NH_2 d'amino-5 oxazoles ($\delta.10^6 = 6{,}87$ pour **2**, R = $C_6H_5-CH_2-S-$, R′ = *p*-$NO_2-C_6H_4-$, $\delta.10^6 = 7{,}56$ pour **2**, R = CN, R′ = C_2H_5).

En infrarouge on observe l'absorption caractéristique de la vibration de valence NH_2 dans la région 3 450-3 300 cm^{-1} (deux à trois bandes d'intensité moyenne). La vibration à 3 172 cm^{-1} de la base **2** (R′ = C_6H_5-) disparaît en solution et doit être attribuée à une vibration νNH_2 associé. Par deutériation (**2**, R′ = *p*-$NO_2-C_6H_4-$) ces bandes migrent vers la région 2 500 cm^{-1} (rapport de fréquence 1,34 et 1,37).

La région 1 600 cm^{-1} est très complexe : on devrait y trouver des bandes de déformation NH_2, ainsi que des vibrations C = C, C = N et les noyaux aromatiques. L'attribution de δNH_2 a été possible sur le dérivé deutérié **2** (R′ = *p*-$NO_7-C_6H_4-$) pour lequel on constate une atténuation considérable de la vibration 1 632 cm^{-1} et l'apparition d'une nouvelle bande à 1 155 cm^{-1} (rapport de fréquence 1,41). Par ailleurs l'acylation de la base **2** (R′ = C_6H_5-) entraîne une atténuation de la bande 1 634 cm^{-1}. La vibration δNH_2 est donc localisée pour toutes les bases **2** dans cette région, mais elle se confond en général avec une vibration du noyau oxazolique (C = N en particulier), sauf peut-être dans le cas de R′ = $NO_2-C_6H_4-$, où elle apparaît séparément et de façon intense à 1 602 cm^{-1}.

Les valeurs que l'on trouve dans la littérature pour des bases analogues (**2**, R = — CN, $-COOC_2H_5$ ou $C_6H_5-CH_2-S-$, R′ = CH_3-, C_2H_5-, C_6H_5- ou *p*-$NO_2-C_6H_4-$) oscillent entre 1 605 et 1 670 cm^{-1} (10, 2, 11) sans qu'une attribution formelle ait été donnée jusqu'à présent.

III. Structure des sels (**1**, HCl *ou* **1**, CF_3COOH).

Le problème est plus complexe que pour les bases. Cinq structures au moins (**6**, **7**, **8**, **9** et **10**) sont possibles

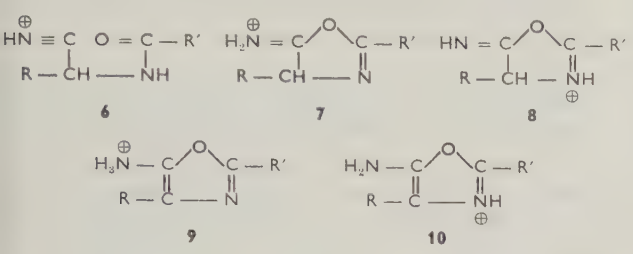
TABLEAU I

Amino-5 oxazoles (**2**, R = C_6H_5-).

R′	IR en cm^{-1} F : forte; M : moyenne; f : faible			RMN à 36 °C en $\delta \times 10^6$/TMS, solvant DMSO		
	$\nu NH_2(ND_2)$	δNH_2 (ND_2)	Autres	Protons NH_2	Protons aromatiques	Intensité relative
C_6H_5- (*a*)	3 456 f, 3 304 M, 3 172 M	1 634 F	3 056 f, 1 606 M, 1 562 M, 1 500 M...	6,32 (*c*)	7,03-8,03	2/10
(*b*)	3 460 M, 3 380 M	1 640 F	3 080 M, 1 600 M, 1 560 M, 1 495 M...			
p-$CH_3-O-C_6H_4-$ (*a*) .	3 450 M, 3 300 M, 3 170 M	1 625 F	3 000 f, 2 940 f, 1 613 f, 1 590 M, 1 563 M, 1 500 M...	6,16 (*c*)	6,95-7,86	2/9 (*d*)
p-Cl — C_6H_4- (*a*)	3 400 f, 3 300 M, 3 140 M	1 630 F	1 605 M, 1 580 M, 1 552 M, 1 495 M...	6,35 (*c*)	7,14-7,94	2/9
p-$NO_2-C_6H_4-$ (*a*)	3 440 M, 3 360 M	1 632 M	3 048 f, 1 602 M, 1 584 f, 1 576 M, 1 560 M, 1 500 F, 1 332 F...	6,48 (*c*)	7,04-8,4	2/9
p-$NO_2-C_6H_4-$ deutérié (*a*)	2 570 M, 2 495 M	1 155 M	3 050 f, 1 590 M, 1 580 f, 1 563 M, 1 500 F, 1 330 F...			
m-$NO_2-C_6H_4-$ (*a*) ...	3 420 M, 3 380 M, 3 100 f	1 630 F	1 613 M, 1 597 M, 1 560 M, 1 530 F, 1 500 M, 1 350 F...	6,56 (*c*)	7,11-8,51	2/9

(*a*) En pastille KBr ou CsBr.
(*b*) En solution 0,2 M dans $CDCl_3$.
(*c*) Signal qui disparaît par addition D_2O.
(*d*) O — CH_3 à $3{,}78 \times 10^{-6}$ (intensité relative 3).

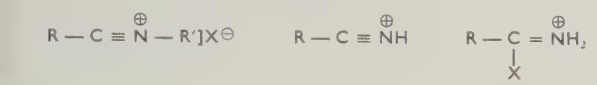
en excluant *a priori* la présence d'un proton sur le carbone 2 du cycle (sels de bases **4**), qui est très peu probable.



6 **7** **8**

9 **10**

On peut remarquer à propos de la structure ouverte **6** que des sels de nitrilium **11** ne sont connus que dans le cas où R′ est un reste alcoyle, aryle ou acyle et X un anion complexe (type $SbCl_6^-$, $AlCl_4^-$, $FeCl_4^-$) sans activité



11 **12** **13**

nucléophile (12, 13, 14, 15). Des entités nitrilium **12** ont été envisagées lorsqu'on dissout des nitriles dans des acides forts, mais n'ont jamais été isolées (16, 17, 18). En effet Allenstein et coll. (19) ont pu montrer récemment que l'addition d'acide halohydrique aboutit à un sel d'halogénoimmonium **13** (X = Br,I,Cl). Le sel de nitrilium **12** formé intermédiairement est par conséquent suffisamment électrophile pour additionner un anion et former l'halogénoimine, qui fixe un deuxième proton. Il serait par conséquent étonnant qu'une structure **6** ne profite pas de la proximité de l'atome d'oxygène du carbonyle qui permet une addition nucléophile analogue, et même plus facile parce qu'intramoléculaire.

Les sels obtenus ont été étudiés en solution par résonance magnétique nucléaire et à l'état solide par spectroscopie infrarouge. Le tableau II résume les données spectroscopiques obtenues.

a) *Étude des sels en solutions par RMN.*

L'insolubilité des chlorhydrates **1**, HCl dans le chloroforme et leur altération dans des solvants comme l'acétone

TABLEAU II

Sels d'amino-5 oxazole (**9**, R = C_6H_5 —).

R′	IR en cm^{-1} (*a*) (F = forte; M = moyenne; f = faible)	RMN (en $\delta \times 10^6$/TMS)					
		CF_3COOH, 36 °C			$ClSO_3H$, — 30 °C		
		Protons aromat.	CH_3	Intensité relat.	Protons aromat.	$-NH_3$	$-CH_3$
C_6H_5 — (*b*)	*3 292* M, *3 140* M, *2 972* M, *2 900-2 100* M, *1 824* f, 1 668 F, *1 618* M, 1 602 M, 1 583 M, 1 514 M, 1 500 M...				6,65-8	8,46	
C_6H_5 — deutérié (*c*)	2 428 M, 2 330 M, 2 200-1 800 M, 1 640 F, 1 600 M, 1 566 M, 1 510 M, 1 594 M, 1 232 f...						
p-CH_3 — C_6H_4 — (*b*)	3 264 M, 3 160 M, 3 056 M, 2 980 M, 2 900-2 300 M, 1 668 F, 1 616-1 600 M, 1 578 f, 1 512 M...	7,33-8,1	2,53	9/3	6,65-8	8,7	1,8
p-CH_3—O—C_6H_4— (*b*) ...	3 252 M, 3 112 M, 3 044 f, 3 000 f, 2 956 M, 2 900-2 200 M, 1 780 f, 1 660 F, 1 608 M, 1 572 M, 1 504 F...	7,1-8,2	4,0	9/3	(*d*)	(*d*)	(*d*)
p-Cl — C_6H_4 — (*b*)	*3 224* M, *3 102* M, *2 900-2 200* M, 1 650 F, 1 596 f, *1 582* M, 1 504 f...				6,73-7,9	8,43	
p-Cl—C_6H_4— deutérié (*c*)	2 540 M, 2 300 M, 2 250-1 800 M, 1 640 F, 1 600M, 1 125 M...						
p-NO_2—C_6H_4 — (*b*)	*3 248* M, *3 102* M, *2 900-2 200* M, *1 828* f, 1 648 F, 1 596 M, 1 582 M, 1 526 F, 1 340 F...				6,35-8,6	8,67	
p-NO_2—C_6H_4— deutérié (*c*) .	2 500 M, 2 290 M, 2 200-1 700 M, 1 640 F, 1 600 M, 1 528 F, 1 343 F, 1 230 f...						
m-NO_2 — C_6H_4 — (*b*)	3 288 M, 3 124 M, 3 060 M, 2 972 M, 2 900-2 200 M, 1 786 f, 1 660 F, 1 628 M, 1 618 M, 1 600 M, 1 586 M, 1 536 F, 1 506 M, 1 348 F...				6,65-8,6	8,63	
o-NO_2 — C_6H_4 — (*b*)	3 250 M, 3 116 M, 2 900-2 200 M, 1 860 f, 1 656 F, 1 624 M, 1 594 M, 1 572 M, 1 534 F, 1 514 f, 1 344 F...				6,65-8,6	8,67	

(*a*) Les chiffres en italique correspondent aux vibrations qui disparaissent par deutériation.
(*b*) En pastille CsBr.
(*c*) En émulsion dans le fluorolube et le nujol.
(*d*) Décomposition du produit dans le solvant.

ou le diméthylsulfoxyde nous ont orientés vers l'acide trifluoracétique, bon solvant de nos dérivés et utilisable en RMN. On constate toutefois que des spectres identiques sont obtenus par dissolution soit du chlorhydrate **1**, HCl, soit du nitrile **1** ou même de la base **2**. L'acide trifluoracétique seul entraîne donc les mêmes modifications structurales que l'acide chlorhydrique. Cette action apparaît de façon particulièrement claire quand l'acide trifluoracétique est ajouté goutte à goutte à une solution chloroformique des nitriles **1** ($R = C_6H_5-$, $R' = p\text{-}CH_3-O-C_6H_4-$). La salification est alors suffisamment lente pour être observée dans l'éprouvette RMN : au méthyle du nitrile du départ ($\delta \times 10^6/TMS = 3{,}83$) vient s'ajouter un deuxième pic méthyle ($\delta \times 10^6/TMS = 3{,}88$) provenant du sel **1**, HA, le premier disparaissant progressivement au profit du second. Le C — H tertiaire du nitrile initial disparaît également dans cette opération.

Dans l'acide trifluoracétique pur la salification est trop rapide pour être observée en RMN. Pour les deux nitriles où un décompte des protons par rapport à une référence interne est possible

(**1**, $R = C_6H_5-$, $R' = p\text{-}CH_3-C_6H_4-$
et $p\text{-}CH_3-O-C_6H_4-$)

on observe alors un pic unique CH_3- et les protons des deux cycles aromatiques (un pic unique pour C_6H_5, un quartet A_2B_2 pour C_6H_4).

L'intégration conduit à une intensité relative protons aromatiques/CH_3 de 9/3. Il est donc certain que le CH tertiaire du nitrile initial n'a pas migré, lors de la salification, dans la région des CH aromatiques. Les structures ouvertes **6** ou cyclisées avec un CH tertiaires **7** ou **8** sont donc à exclure.

Il restait encore à mettre en évidence les groupements $-NH_2$ ou $-NH_3$ qui n'apparaissent pas dans l'acide trifluoracétique par suite de l'échange trop rapide des protons, même à basse température. L'acide fluorosulfonique a été utilisé (20, 21) pour des études de ce type. Nous avons essayé l'acide chlorosulfonique plus accessible et qui est également solvant de nos nitriles. Dans ce milieu on observe pour des températures inférieures à + 15 °C un pic élargi à champ plus faible que celui des protons aromatiques. Vers — 30 °C ce pic s'affine et l'intégration devient possible. Pour le nitrile **1** ($R = C_6H_5-$, $R' = p\text{-}CH_3-C_6H_4-$) on mesure le rapport d'intensité NH_3/protons aromatiques/CH_3 de 3/9/3, compatible avec la seule structure **9**. Pour les autres substituants le pic NH_3 apparaît toujours dans la même région, mais l'intégration est délicate sinon impossible du fait de la proximité trop grande du domaine des protons aromatiques. Il est donc difficile d'établir un rapport d'intensité exact NH_3/CH aromatiques, mais les valeurs trouvées pour NH_3 sont toujours proches de la valeur 3 attendue pour une structure **9**.

L'étude par RMN des sels en solution montre donc de façon incontestable leur nature cyclisée et la fixation du proton sur l'azote extracyclique des bases **2**.

L'absorption dans l'UV confirme cette conclusion. Le nitrile **1** ($R = C_6H_5-$, $R' = p\text{-}NO_2-C_6H_4-$) en solution alcoolique présente un maximum à 261 mμ. Le sel correspondant en solution dans l'acide trifluoracétique **9** ($R = C_6H_5-$, $R' = p\text{-}NO_2-C_6H_4-$) possède deux maximums d'absorption (258 et 394 mμ), comparables à ceux de la base **2** (milieu alcoolique) à 270 et 435 mμ (effet bathochrome par rapport au sel par suite d'une augmentation de conjugaison.) On peut signaler, à titre de comparaison que le *p*-nitrophényl-2 phényl-4 éthoxy-5 oxazole absorbe dans un domaine analogue (255 et 375 mμ en solution alcoolique, 258 et 366 mμ en solution trifluoracétique).

b) *Étude des chlorhydrates solides par IR.*

L'étude par spectroscopie IR n'a été possible que sur des sels solides (en pastille ou en émulsion), les solvants utilisables en spectroscopie infrarouge ne dissolvant pas ces sels.

La comparaison avec les spectres des sels deutériés, permet de distinguer :

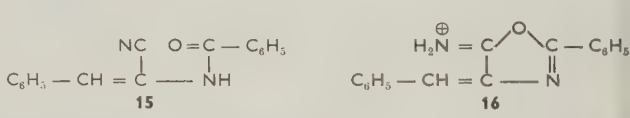
— Dans la région 3 300-3 100 cm^{-1} deux bandes moyennes dues à des vibrations de valence azote-hydrogène en bordure d'une très large bande située entre 2 900-2 200 cm^{-1}, indice d'une très forte association;

— Une absorption très intense aux environs de 1 660 cm^{-1} dont l'intensité n'est pas affectée par la deutériation, mais qui se déplace légèrement dans le dérivé deutérié;

— Des bandes de déformation azote-hydrogène dans la région 1 600 cm^{-1}.

De cet examen on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Les très fortes bandes ν NH vers 3 300 cm^{-1} et δNH vers 1 530 cm^{-1} des nitriles initiaux (22) ont disparu. La bande C = O vers 1 650 cm^{-1} a été remplacée par une absorption dans la région 1 660 cm^{-1} alors que l'on s'attendrait dans une structure ouverte du type **6** à un déplacement de la bande C = O vers les faibles fréquences. On peut donc éliminer d'emblée une structure sel de nitrilium **6**. L'absence d'une bande nitrile aux environs de 2 240 cm^{-1} ne peut être un argument contre une telle structure **6**, car l'absorption C ≡ N est à peine perceptible dans le nitrile initial. Toutefois, il faut signaler que par la salification du nitrile **15** (23) (bande nitrile intense) la vibration C ≡ N disparaît totalement et l'on obtient le sel **16**.



15 **16**

2° Dans ces conditions la forte absorption à 1 660 cm^{-1} peut être attribuée à une vibration ν C = N — ou éventuellement $\nu - C = \overset{\oplus}{N} <$. Il s'agit d'une bande fine et très intense. On peut remarquer que dans le chlorhydrate **16** il existe deux liaisons C = N (quel que soit le tautomère cyclisé envisagé) et qui apparaissent dans le spectre à 1 692 et 1 662 cm^{-1}. L'existence d'une seule bande dans les sels **1**, HCl permettrait ainsi d'éliminer les structures **7** et **8**.

3° Il est par contre très difficile de choisir entre les structures **9** et **10** par simple spectrométrie IR. Dans les deux cas on peut s'attendre à des vibrations de valence dans la région 3 300-3 100 cm^{-1} et de déformation dans la région 1 600 cm^{-1} (19, 24, cartes DMS). D'autre part, le déplacement de la vibration C = N, localisée dans la base **2** aux alentours de 1 630 cm^{-1}, vers 1 660 cm^{-1} dans les sels peut s'expliquer aussi bien par une fixation du proton sur l'azote extracyclique **9** (24, suppression de la conjugaison avec déplacement vers les grandes fréquences) que par une fixation sur l'azote cyclique **10**. Différents auteurs signalent effectivement le déplacement vers les grandes fréquences de la vibration C = N par salification (voir à ce sujet l'étude critique d'Elguero, Gil et Jacquier, 25).

Toutefois, compte tenu des méthodes d'obtention de ces sels (à partir du nitrile **1** ou de la base **2**) et des observations faites par RMN sur leurs solutions on peut également donner la préférence à une structure **9** pour les sels solides.

Enfin il faut signaler que la composition du sel du dérivé *m*-nitré correspond à une fixation d'un proton supplémentaire (vraisemblablement sur l'azote cyclique) sans que cela entraîne de modifications fondamentales dans l'allure générale du spectre de ce sel.

Partie expérimentale.

1. *Chlorhydrates d'amino-5 oxazoles* **9** (R = C_6H_5).

a) Dans une solution de nitrile dans le chloroforme sec (solution $\frac{M}{10}$ si R′ = C_6H_5⁻, *p*-CH_3 — C_6H_4⁻, *p*-CH_3 — O — C_6H_4⁻ et *p*-Cl — C_6H_4⁻; $\frac{M}{50}$ si R′ = *p*-NO_2 — C_6H_4⁻, *m*-NO_2 — C_6H_4⁻ et *o*-NO_2 — C_6H_4⁻), on fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec. Lorsque le précipité est formé, on maintient le courant gazeux pendant 10-15 mn puis filtre sous courant d'air sec, et lave à plusieurs reprises avec du chloroforme sec. Enfin, on sèche en dessiccateur en présence de soude jusqu'à poids constant.

L'excès d'acide chlorhydrique est très lent à s'éliminer et certains chlorhydrates nécessitent un séjour en dessiccateur de 3-4 semaines avant d'être à poids constant.

Les produits ainsi obtenus sont stables s'ils sont manipulés ou conservés à l'abri de l'humidité. Ils sont recristallisables sans décomposition dans l'acide acétique glacial. Ils correspondent tous à la composition brute **1**, HCl sauf le dérivé *m*-NO_2 qui correspond à **1**, 2 HCl.

b) On traite une solution de nitrile $\frac{M}{10}$ ou $\frac{M}{50}$ dans le chloroforme par un large excès d'acide chlorhydrique aqueux 38 % (ou de DCl dans D_2O si l'on veut préparer les dérivés deutériés) et laisse agiter le tout pendant 15 mn. Le chlorhydrate précipité est filtré et séché en dessiccateur en présence de soude. Rendements de l'ordre de 20 %.

2. *Chlorhydrate* **16**.

Préparation identique à *a*).

Bandes IR: 3 072 f, 2 948 M, 2 728 F, 2 576 M, 1 692 F, 1 662 F, 1 604 M, 1 592 M, 1 578 M, 1 568 M, 1 548 f, 1 490 M...
(échantillon en pastille CsBr).

3. *Amino-5 oxazoles* **2** (R = C_6H_5).

a) R′ = *p* et *m*-NO_2 — C_6H_4⁻.

On agite le chlorhydrate avec un excès d'eau distillée pendant 15 mn et recristallise dans le toluène. La coloration du chlorhydrate vire dès le contact avec l'eau.

b) R′ = C_6H_5⁻.

On dissout 5 g de chlorhydrate dans 500 cm³ d'alcool 96. La coloration jaune disparaît en même temps que la solution prend une fluorescence bleue. On refroidit à 0°, filtre pour éliminer les grumeaux non dissous et ajoute d'un coup, sous bonne agitation 500 cm³ d'eau glacée. La fluorescence s'accentue. On laisse à l'obscurité pendant 10-15 mn. L'amino oxazole précipite lentement sous forme de fines plaquettes incolores brillantes. (Recristallisation eau-alcool.) Le nitrile de départ, qui se forme également au cours de cette hydrolyse, précipite lentement dans le filtrat.

La méthode est identique pour la préparation de la base **2** (R′ = *p*-CH_3 — O — C_6H_4⁻) : 5 g de sel dans 700 cm³ d'alcool et 400 cm³ d'eau et de la base **2** (R′ = Cl — C_6H_4⁻) : 5 g de sel dans 900 cm³ d'alcool et 300 cm³ d'eau.

TABLEAU III

Chlorhydrates d'amino-5 oxazoles **9** (R = C_6H_5).

R′	Rdt % par rapport au nitrile	Couleur	Comportement à la chaleur °C (*a*)	C %		H %		N %	
				calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
C_6H_5—	97	jaune	F déc. 110-220	66,17	66,45	4,78	4,81	10,27	10,37
p-CH_3—C_6H_4— .	82	orange	123-125, 149-150	67,01	64,90	5,67	5,44	9,76	9,65
p-CH_3—O—C_6H_4.	95	jaune vif	140, 151	63,47	61,22	4,99	5,07	9,25	8,82
p-Cl — C_6H_4 — ..	91	jaune vif	136-140, 167-169	58,7	57,12	3,91	3,87	9,13	9,17
p-NO_2—C_6H_4— .	93	rouge carmin	135, 160	56,70	56,71	3,78	4,31	13,25	12,93
m-NO_2—C_6H_4— (*b*)	90	jaune	125, 150-155	50,86	49,45	3,70	3,23	11,87	11,02
o-NO_2—C_6H_4— ..	47	rouge vif	110-115, 135-140	56,70	56,43	3,78	3,72	13,25	13,19

(*a*) Température de décoloration, température de fusion (sauf pour R′ = C_6H_5).
(*b*) Ce chlorhydrate correspond à une composition **1**, 2 HCl.

TABLEAU IV

Amino-5 oxazoles **2** (R = C_6H_5).

R′	Rdt % par rapport au chlorhydrate	Couleur	F °C	C %		H %		N %	
				calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
C_6H_5—	60	jaune très pâle	139 (*a*)						
p-CH_3—O—C_4H_6—	20	jaune très pâle	168	72,16	72,06	5,27	5,54	10,52	10,61
p-Cl — C_6H_4 — ..	23	jaune clair	164	66,53	66,45	4,06	4,05	10,35	10,15
p-NO_2—C_6H_4— ..	97	rouge	192	64,20	64,15	3,92	4,26	14,95	15,02
m-NO_2—C_6H_4— ..	84	orange	165	64,20	63,91	3,92	4,13	14,95	15,04

(*a*) Litt. : 1 39 (1).

4. Nitrophényl-2 phényl-4 amino-5 oxazole deutérié.

Dissoudre 100 mg de nitrile dans 2 cm³ d'acide trifluoracétique deutérié et précipiter la base par 15 cm³ d'eau lourde.

5. Études spectrométriques.

L'étude de résonance magnétique nucléaire a été effectuée avec un spectromètre Varian A 60 A muni d'un dispositif à température variable. Les spectres d'absorption infrarouge ont été relevés au moyen d'un appareil Beckman IR 12.

L'étude par IR des chlorhydrates deutériés, du fait d'une rapidité d'échange considérable du deutérium, n'a été possible que sur des échantillons en émulsion dans le fluorolube et le nujol. Les émulsions ont été préparées en écrasant les échantillons entre deux plaques de chlorure de sodium préalablement mouillées avec le milieu de dispersion.

Nous remercions le CNRS dont le soutien matériel et le service de microanalyse ont permis la réalisation de ce travail, MM. Perol et Roesler pour leur collaboration dans la prise des spectres IR et de RMN ainsi que M. Elguero pour ses conseils.

Bibliographie.

(1) J. Lichtenberger et J. P. Fleury, *Bull. Soc. chim.*, 1956, p. 1184.
(2) M. Grifantini et M. L. Stein, *Ann. Chim.* (Italie), 1965, **55**, 576.
(3) H. U. Daeniker et J. Druey, *Helv. chim. Acta*, 1962, **45**, 2426.
(4) V. G. Yashunskii, E. M. Peresleni et Y. N. Sheinker, *Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R., Ser. Fiz.*, 1962, **26**, 1295; *Chem. Abstr.*, 1963, **58**, 7520.
(5) V. G. Yashunskii et Y. N. Sheinker, *J. gen. Chem.* (U.R.S.S.), 1962, **32**, 1663.
(6) H. Kato, M. Hashimoto et M. Ohta, *J. chem. Soc. Jap.*, 1957, **78**, 707.
(7) M. Ohta et H. Kato, *Nippon Kagaku Zasshi*, 1965, **86**, 668.
(8) R. Elderfield, Heterocyclic Compounds, John Wiley and Sons, N.Y., 1957, **5**, 336.
(9) F. Weygand, W. Steglich et H. Tanner, *Ann. Chem.*, 1962, **658**, 128.
(10) J. P. Ferris et L. E. Orgel, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 3829.
(11) A. R. Martin et R. Ketcham, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 3612.
(12) H. Meerwein, P. Laasch, R. Mersch et J. Spille, *Chem. Ber.*, 1956, **89**, 209.
(13) J. E. Gordon et G. C. Turrel, *J. org. Chem.*, 1959, **24**, 269.
(14) C. A. Grob, H. P. Fischer, W. Rauderbusch et J. Zerguenyi, *Helv. chim. Acta*, 1964, **47**, 1003.
(15) R. J. Crawford et C. Woo, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 1655.
(16) L. P. Hammet et A. J. Deyrup, *J. amer. chem. Soc.*, 1932, **54**, 4239.
(17) M. Liler et D. Kosanovic, *J. chem. Soc.*, 1958, p. 1084.
(18) N. C. Deno, R. W. Gaugler et M. J. Visotsky, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 1967.
(19) E. Allenstein et A. Schmidt, *Spectrochim. Acta*, 1964, **20**, 1451.
(20) R. J. Gillespie et T. Birchall, *Canad. J. Chem.*, 1963, **41**, 148.
(21) P. Bouchet, J. Elguero et R. Jacquier, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 6409.
(22) P. Rœsler, G. Killé et J. P. Fleury, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 545.
(23) J. P. Fleury et A. Baysang, *C. R. Acad. Sci.*, 1962, **254**, 4310.
(24) C. N. R. Rao, Chemical Applications of Infrared Spectroscopy, *Acad. Press éd.*, 1963, p. 252 et suiv.
(25) J. Elguero, R. Gil et R. Jacquier, *Spectrochim. Acta*, 1967, **23** *A*, 383.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 4e trimestre 1967.
Masson et Cie éditeurs, Paris.

Imprimé en France.

HETEROCYCLISATION DES NITRILES α-ACYLAMINES

V. PROPRIETES DES AMINO-5 OXAZOLES.

par Gérard KILLE et Jean-Pierre FLEURY

(Laboratoire de Chimie Organique Générale,
ECOLE SUPERIEURE DE CHIMIE, 68-MULHOUSE)

Manuscrit reçu le 22 Mars 1968.

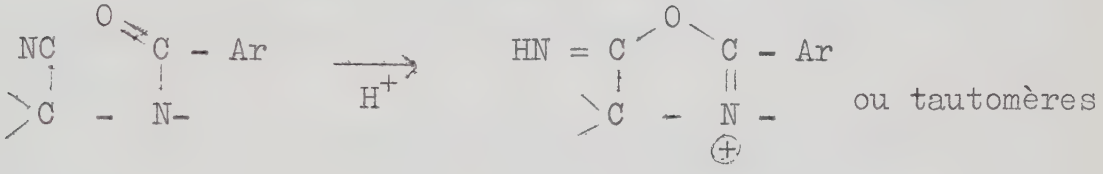
RESUME

L'absorption U.V. du système diénique conjugué amino-5 oxazole est étudiée. Mis à part les diacétylamino-5 oxazoles, où l'effet donneur de l'azote est supprimé, ce système se caractérise par un λ max. situé entre 330 et 440 nm selon la substitution.

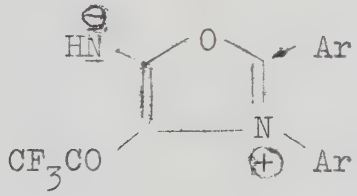
Le ménanisme de l'isomérisation amino-5 oxazole ⟶ α-acylaminonitrile a été entièrement élucidé. Il suppose le passage par un intermédiaire imino-5 -3H oxazole mésoionique, tautomère de l'amino-5 oxazole. La suppression de cette tautomérie conduit à la stabilisation du système amino-5 oxazole en milieu acide. Par contre, la grande sensibilité du cycle à une attaque nucléophile sur le carbone 5 reste conservée.

INTRODUCTION

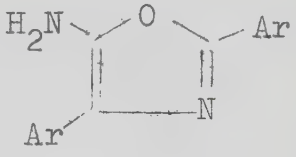
Nous avons montré précédemment (1, 2, 3) la généralité de la cyclisation des α-acylaminonitriles quelle que soit la substitution de ces derniers sur le carbone α ou sur l'azote amidique.



Toutefois, les bases correspondant à ces sels sont en général trop peu stables pour pouvoir être étudiées. Ainsi, les imino-5 trifluoracétyl-4 oxazoles 1 (3), quoiqu'isolables à l'état pur, s'altèrent très rapidement à la conservation, et en particulier en solution. Par contre, les



1



2

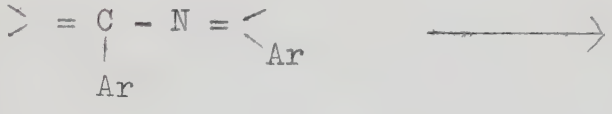
amino-5 diaryl-2,4 oxazoles 2, d'accès plus ou moins facile suivant la substitution, présentent une stabilité suffisante. Le présent mémoire leur est consacré: nous y décrirons en particulier l'absorption ultra-violette de ces amines et de leurs dérivés, ainsi qu'un certain nombre de propriétés chimiques dont spécialement l'ouverture du cycle.

I. ABSORPTION ULTRA-VIOLETTE

Si l'absorption U.V. des alcoylidène-4 oxazolones-5 est bien décrite, les données spectrales concernant les oxazoles substitués ou les dérivés azotés en 5 sont très rares (8, 9). Par ailleurs, l'interprétation théorique des spectres de ce type d'hétérocyles ne semble pas encore très avancée (4).

Nous rassemblons dans le tableau I les données concernant l'absorption U.V. des amino-5 oxazoles et de leurs dérivés.

Le système diénique 10, qui pourrait servir de référence, n'est pas connu, et il faut se limiter à la comparaison avec les propriétés spectrales du diphényl-2,4



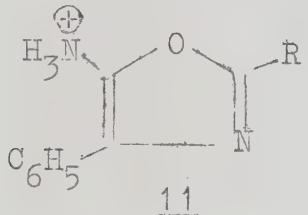
10

oxazole (5). Mais si l'on extrapole (6) l'analogie spectrale du diphényl-2,5 oxazole et des systèmes ouverts comme le diphényl-1,4 butadiène (λ max. 300 nm), la dibenzalazine (λ max. 300 nm) ou la cinnamalaniline (λ max. 300 nm), aux dérivés 2,4-diphénylés, il ne faut pas s'attendre à des différences essentielles par rapport à un système ouvert 10.

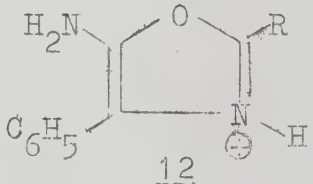
L'introduction d'un groupement NH_2 en position -5 conduit à un déplacement bathochrome intense. Le système diénique du cycle oxazole avec le phényle en 2 joue ici le rôle d'un accepteur pour le substituant amino-5. L'introduction de groupements négativants sur le noyau phényl-2 conduit par conséquent à un autre déplacement bathochrome (maximum pour 3, R = p.-O_2N-C_6H_4-). Mais si le rôle

donneur de l'azote est supprimé, par exemple dans les dérivés diacétylés 4, on retrouve l'absorption du diphényl-2,4 oxazole.

On pourrait s'attendre, pour les sels des amines 3, à une absorption analogue à celle des dérivés diacétylés 4 , si on leur attribue la structure 11 (c'est-à-dire une absorption voisine de 270 nm). Or, il n'en est rien; les solutions trifluoracétiques de ces sels présentent un λmax.



11



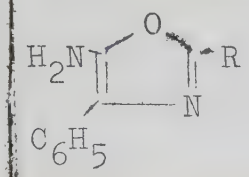
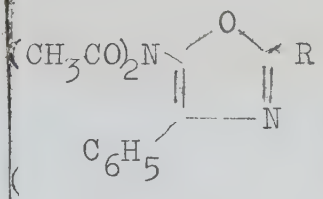
12

voisin de celui des amines 3. La structure 11, retenue à l'époque pour les solutions des sels dans l'acide chlorosulfonique à basse température (spectroscopie RMN) (1) est donc à rejeter pour les solutions trifluoracétiques au profit d'une structure 12. Pour les bases de Schiff 5, un nouveau déplacement bathochrome apparaît. Mais il y a maintenant deux systèmes conjugués présents, l'un analogue à celui de la base libre, l'autre dans lequel l'azote hétérocyclique fait fonction de donneur vis-à-vis du système conjugué accepteur R'-CH=N- en position 5. Il s'ensuit un effet bathochrome atténué par rapport à la base pour un substituant p-NO_2 sur le noyau phényle en 2 et un autre effet bathochrome, même plus important, pour un groupe p-NO_2 sur le noyau R' de la base de Schiff.

Outre ce premier maximum, les amino-5 oxazoles 3 présentent, comme d'ailleurs les alcoylidène-4 oxazolones-5, un deuxième maximum dans la région 270-300 nm apparemment provoqué par un chromophore différent et dans lequel l'introduction d'un groupe donneur (3, R = p-CH_3O-C_6H_4-)

TABLEAU I

Absorption U.V. d'amino-5 oxazoles et de leurs dérivés

	R	R'	Solvant	max. en nm ($\varepsilon \cdot 10^{-4}$)	Réf
 3	C_6H_5-		alcool 96%	334 (1,52),291 (1,35), 227 (1,73)	
	p-CH_3O-C_6H_4-		"	324 (1,82),302 (1,78), 237 (1,13)	
	p-Cl-C_6H_4-		"	348 (1,82),288 (1,33), 231 (1,63)	
	m-O_2N-C_6H_4-		"	352 (1,55),278 (1,67), 212 (4,5)	
	p-O_2N-C_6H_4-		"	435 (1,54),270 (1,60), 203 (2,49)	
 4	C_6H_5-		alcool 96%	270 (1,99),236 (2,23)	
	p-CH_3-C_6H_4-		"	275((2,62),243 (2,62)	
	p-CH_3O-C_6H_4-		"	277 (2,48),248 (1,93)	
	p-Cl-C_6H_4-		"	276 (2,05),293 (ép.) , 245 (2,53)	
	m-O_2N-C_6H_4-		"	290((1,24),255 (ép.) , 235 (2,76)	
	p-O_2N-C_6H_4-		"	330 (1,57),286 (0,75), 235 (1,99)	
sels de 3	C_6H_5-		CF_3COOH	344 (1,52)	
	p-CH_3-C_6H_4-		"	343 (1,52)	
	p-CH_3O-C_6H_4-		"	345 (2,18)	
	p-Cl-C_6H_4-		"	356 (1,66)	
	m-O_2N-C_6H_4-		"	366 (1,30)	
	p-O_2N-C_6H_4-		"	394 (1,69)	

provoque maintenant un effet bathochrome et celle d'un groupe accepteur (3, R = p-NO_2-C_6H_4-) un effet hypsochrome.

Les imino-5 oxazolones à caractère mésoionique 6 présentent une absorption tout à fait analogue. La valeur ε n'a pas pu être mesurée par suite de la dégradation rapide de ces produits en solution alcoolique. Un substituant p-NO_2 sur le phényl-2 amène là, encore un effet bathochrome (40 nm), mais bien moindre que dans les bases 3 (100 nm). Cette constatation aussi parlerait en faveur d'une structure 12 des trifluoracétates des bases 3 (effet bathochrome identique du substituant p-NO_2).

Les sels 7 présentent, eux, un système conjugué du type fulvénique analogue à celui des alcoylidène-4 oxazolones. Il en résulte un effet bathochrome très important. La comparaison avec le dérivé diméthylé 8 est particulièrement suggestive à ce point de vue. L'absence de système conjugué ramène le maximum à la valeur très faible de 270 nm.

Par rapport aux nitriles 9 isomères également mentionnés, la cyclisation amène donc dans tous les cas un effet bathochrome. Dans le cas le plus défavorable (formation de sels du type 8), ce déplacement n'est pas très important, mais dans la cyclisation en sels du type 12 ou 7, le maximum d'absorption est déplacé jusque vers la région du visible.

On constate par ailleurs, d'une façon très générale, (comparaison phényl-2 benzylidène-4 oxazolone-5 et sel 7, comparaison éthoxy-5 phényl-4 p-nitrophényl-2 oxazole et base 3, R = p-O_2N-C_6H_4-) l'influence bathochrome plus marquée de l'azote par rapport à l'oxygène.

II. FLUORESCENCE

Les propriétés fluorescentes des aryloxazoles, en particulier celles du diphényl-2,5 oxazole utilisé comme agent de scintillation, sont bien connues (10,11). On a également étudié l'influence de la substitution (12) et on constate d'une façon générale une inhibition de l'émission par des substituants $-NO_2$ alors que des groupements donneurs ($-NH_2$ en particulier) exaltent la fluorescence.

Les amino-5 oxazoles 3 examinés présentent une forte fluorescence bleue. Le maximum d'émission (en solution alcoolique 10^{-3} M) se situe à 423 nm (3, R = p-CH_3-O-C_6H_4-), 432 nm (3, R = C_6H_5-) et 442 nm (R = p-Cl-C_6H_4-). Pour le diphényl-2,5 oxazole, ce maximum d'émission se situe à 370 nm (12).

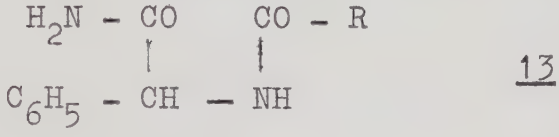
La fluorescence disparaît complètement pour les bases nitrées (3, R = p- et m-O_2N-C_6H_4-) et pour les dérivés substitués sur l'azote extracyclique (bases de SCHIFF 5 et dérivés acétylés 4).

III. ISOMERISATION AMINO-5 OXAZOLE - α-ACYLAMINONITRILE

La propriété la plus remarquable des amino-5 diaryl-2,4 oxazoles 3 est leur isomérisation en nitriles 9. Des ouvertures de cycle analogues ont déjà été signalées (3) sur des imino-5 triaryl-2,3,4 oxazoles mésoioniques, mais une étude quantitative de la réaction n'avait pu être entreprise par suite de l'instabilité des bases. Il nous a, par conséquent, paru intéressant de connaître le mécanisme de cette isomérisation remarquablement spécifique.

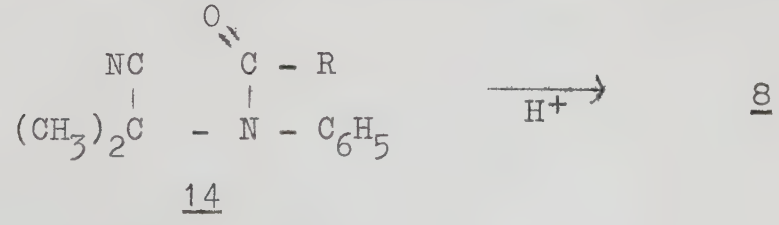
Nous observons qualitativement ce qui suit:

- l'isomérisation a lieu en milieu alcoolique à température ambiante et beaucoup plus rapidement à la température de reflux du solvant. On isole quantitativement le nitrile 9 isomère, sauf dans le cas de la base 3 (R = p-O_2N-C_6H_4-) où apparaissent des traces d'amide 13 (R = p-O_2N-C_6H_4-).



13

- l'isomérisation est accélérée par addition de faibles quantités d'acide. Dans ces conditions, il n'apparaît plus d'amide 13, même pour le dérivé p-nitré.
- en milieu basique, l'amino-5 oxazole 3 (R = p-O_2N-C_6H_4-) disparaît beaucoup plus rapidement; mais le produit réactionnel est maintenant l'amide 13 (R = p-O_2N-C_6H_4-) et le nitrile 9 est absent. Il faut cependant remarquer que, dans les mêmes conditions opératoires, le nitrile 9 n'est pas hydrolysé en amide 13.
- en milieu très acide par contre (CF_3COOH), l'isomérisation en nitrile n'a pas lieu. Les solutions trifluoracétiques sont indéfiniment stables.
- enfin, il faut signaler que dans la cyclisation des nitriles 14 un substituant attracteur d'électrons (R = p-O_2N-C_6H_4-)



14 $\xrightarrow{H^+}$ 8

freine considérablement la réaction (2).

Compte tenu de l'absorption U.V. caractéristique des amino-5 oxazoles, il est d'autre part facile de suivre quantitativement le déroulement de la réaction par spectrophotométrie. Les résultats de ces expériences sont résumés dans le tableau II. Nous avons en particulier étudié l'influence de l'acidité, de la température et des substituants placés en position 2, sur la constante de la vitesse d'isomérisation.

On constate que l'isomérisation suit une loi cinétique du type:

$$v = k \left[\underline{3}\right] \cdot \left[H^+\right]$$

et que la constante de vitesse k augmente quand on passe de R = p-O_2N-C_6H_4- à R = C_6H_5- et R = p-CH_3O-C_6H_4-.

$$k_{\text{p-NO}_2} \ll k_{\text{H}} < k_{\text{p-CH}_3\text{O-}}$$

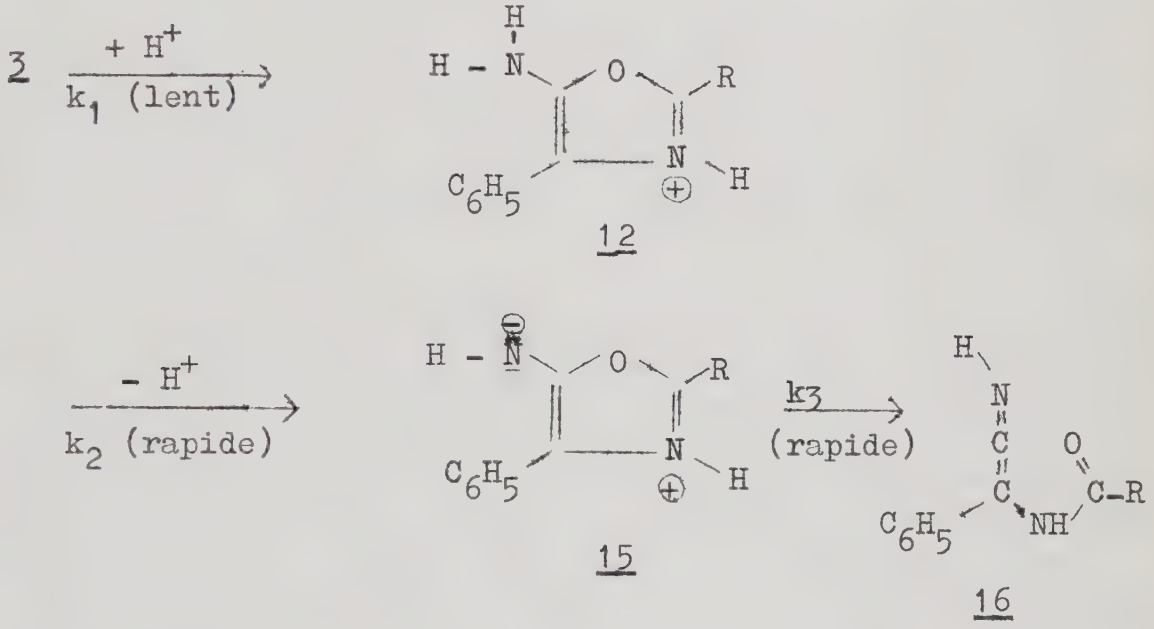
TABLEAU II

Isomérisation $\underline{3} \xrightarrow{k} \underline{9}$

R =	t°	solvant	$[H^+]$ ion g./1·10^2	k· $[H^+]$ (h^{-1})	t 1/2
p-O_2N-C_6H_4-	55°	alcool 96%	-	0,0031	220h
"	75°	"	-	0,0149	46h30mn
"	55°	"	0,02	0,016	43h
"	"	"	0,25	0,22	3h 6mn
"	"	"	0,5	0,43	1h37mn
"	"	"	0,75	0,63	1h 6mn
"	"	"	1	1,0	41mn
C_6H_5-	28°	"	0,02	0,0025	28h
p-CH_3O-C_6H_4-	28°	"	0,02	0,0069	10h

Ces renseignements sont suffisants pour proposer un mécanisme.

La seule espèce neutre apte à une rupture de la liaison $O-C_5$ avec régénération d'une fonction nitrile paraît être l'imino-5-3H oxazole mésoionique 15. Ceci semble d'autant plus probable que des isomérisations analogues sont



observées sur des dérivés substitués à l'azote hétérocyclique (3). Il s'en suivrait une cétène-imine 16, tautomère du nitrile 9. La formation de la base 15, catalysée par des ions H^+, passe par un sel intermédiaire 12, dont l'existence vient d'être mise en évidence par spectroscopie U.V.

On peut alors se demander laquelle de ces trois étapes détermine la vitesse d'isomérisation. Des substituants négativants en 2 (R = p-O_2N-C_6H_4-) devraient accélérer à la fois le détachement d'un proton (k_2) et l'ouverture du cycle (k_3). Or, c'est le contraire que l'on observe: les bases à groupements donneurs (R = p-CH_3O-C_6H_4-) s'isomérisent le plus rapidement. Ceci n'est compatible qu'avec une étape lente k_1, dans laquelle la fixation du proton sur l'azote hétérocyclique

est ralentie par des accepteurs et accélérée par des donneurs.

En milieu basique, par contre, la tautomérie 3 ⟶ 15 n'est plus possible. L'amino-5 oxazole subit alors une attaque nucléophile rapide sur le carbone 5, suivie également de l'ouverture du cycle, mais cette fois avec formation d'amide 13, à l'exclusion de toute trace de nitrile. Des exemples analogues d'attaque nucléophile sur le carbone 5 ont été signalés par ROESLER (2) pour des sels du type 8, par BAYSANG (13) pour des imino-5 benzylidène-4 oxazolines du type 7 et par PURANIK (14) dans l'ouverture basique de la phényl-3 sydnone-imine en N-nitroso N-phényl α-aminoacétamide.

Les amino-5 oxazoles représentent par conséquent un système diénique hautement réactif, sensible à la fois à des attaques nucléophiles et électrophiles; ces propriétés résultent en fait du caractère particulier de ce système conjugué à la fois accepteur et donneur par les deux azotes qu'il contient, et ce n'est que sous les formes salifiées 11 ou 12 ou sous forme de bases de Schiff 5 que l'on arrive à stabiliser le système.

C'est dans cette optique qu'il faut envisager la préparation des amino-5 oxazoles obtenus (1) à partir des chlorhydrates solides de structures 11 ou 12 par traitement aqueux (en milieu hétérogène) ou alcoolique (en milieu homogène). Dans les deux cas, le traitement libère la base faible 3, qui subit immédiatement une isomérisation en nitrile 9. On obtient ainsi dans le cas général un mélange nitrile et amine en proportions variables suivant le mode opératoire suivi. Ce n'est qu'avec des substituants très négativants (3, R = p-O_2N-C_6H_4, k_1 très faible) que l'amine sera obtenue quantitativement.

On peut enfin signaler que des traitements plus énergiques * en milieu neutre, acide ou basique à 130° sous pression permettent de mettre en évidence les mêmes produits d'ouvertures, soit le nitrile 9 et l'amide 13, accompagnés de produits de dégradation de ces derniers (acide benzoïque, acide α-aminophénylacétique, benzaldéhyde et acide cyanhydrique, ces deux derniers en très faibles proportions).

IV. SALIFICATION

L'action de l'acide chlorhydrique sec en milieu $CHCl_3$ sur les amino-5 oxazoles 3 conduit à des chlorhydrates solides 11 ou 12 en tout point identiques à ceux obtenus à partir des nitriles. De même, l'acide trifluoracétique dissout les bases 3 avec salification.

Les sels solides se conservent parfaitement à l'abri de l'humidité, ainsi d'ailleurs que les solutions trifluoracétiques.

V. ACYLATION

Le traitement des bases 3 (R = p-O_2N-C_6H_4- et m-O_2N-C_6H_4-) ou des sels 11 ou 12 (R = C_6H_5, p-CH_3O-C_6H_4-, p-Cl-C_6H_4-) dans l'anhydride acétique à reflux conduit aux dérivés diacétylés 4, dont les solutions alcooliques ne présentent aucun signe d'ouverture de cycle comme c'est le cas pour les bases libres.

---

* Cette partie du travail a été exécutée avec M. E.SCHNEIDER que nous remercions pour sa collaboration.

VI. BASES DE SCHIFF 5

Leur obtention, soit à partir des bases 3, ou par condensation cyclisante du benzaldéhyde sur les nitriles 9 a déjà été décrite (7).

On peut rappeler à leur propos leur stabilité remarquable en milieu acide.En effet, il n'est plus possible ici de former une structure tautomère 15, qui est à l'origine de l'ouverture du cycle en milieu acide.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Aryl-2 phényl-4 diacétylamino-5 oxazoles 4

On traite 1g d'amine 3 (R = p-O_2N-C_6H_4- et m-O_2N-C_6H_4-) ou de chlorhydrate 11 ou 12 (R = C_6H_5-, p-CH_3-C_6H_4-, p-CH_3O-C_6H_4- et p-Cl-C_6H_4-) par 10 cm3 d'anhydride acétique à reflux pendant une heure. Après refroidissement, on verse sur 100g de glace. Après hydrolyse de l'excès d'anhydride on filtre, lave à l'eau et recristallise dans l'alcool (ou le n-butanol, R = p- et m-O_2N-C_6H_4-). Les données analytiques sont résumées dans le tableau III.

TABLEAU III

Aryl-2 phényl-4 diacétylamino-5 oxazoles 4 et aryl-2 phényl-4 benzalamino-5 oxazoles 5.

	F°C	C %		H %		N %	
		calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
4, R =							
C_6H_5-	77	71,23	71,30	5,03	5,10	8,75	8,71
p-CH_3-C_6H_4-	116-117	71,84	71,91	5,43	5,46	8,38	8,36
p-CH_3-O-C_6H_4-	118-119	68,56	68,62	5,16	5,23	8,40	8,08
p-Cl-C_6H_4-	128	64,32	64,29	4,26	4,22	7,89	8,37
p-NO_2-C_6H_4-	184	62,46	62,52	4,14	4,27	11,50	11,50
m-NO_2-C_6H_4-	153	62,46	62,21	4,14	4,37	11,50	11,57
5, R =							
p-CH_3-O-C_6H_4-	183	77,96	77,68	5,12	5,15	7,95	7,88
p-Cl-C_6H_4-	186	73,64	73,27	4,21	4,11	7,81	8,02
m-NO_2-C_6H_4-	202	71,53	71,53	4,09	3,93	11,38	11,11

2. Aryl-2 phényl-4 benzalamino-5 oxazoles 5

Pour la préparation, on se reportera aux données de LICHTENBERGER et FLEURY (7). Les données analytiques concernant les nouvelles bases préparées figurent au tableau III.

3. α-phényl α-p-nitrobenzoylaminoacétamide 13

On traite en milieu acétonique 2g de nitrile 9 (R= p-O_2N-C_6H_4-) par 20 cm3 d'eau oxygénée 110 volumes et alcalinise par la soude 10%. Après quelques heures, l'amide 13 (R= p-O_2N-C_6H_4-) précipite en aiguilles incolores. On filtre, lave à l'eau et recristallise dans l'alcool. (Rdt: 1,7g soit 80%). F: 234°C.

Analyse	$C_{15}H_{13}N_3O_4$		
Calc. % :	C 60,19	H 4,38	N 14,03
Tr. % :	60,14	4,77	14,30

4. Traitement des chlorhydrates 12 ou 13

On agite (milieu hétérogène) 1g de chlorhydrate 12 ou 13 avec 50 cm3 d'eau distillée pendant 1h. La couleur vive du sel disparaît. On filtre le résidu qu'on lave à l'eau et on sèche au dessicateur. La chromatographie sur couche mince (support Silicagel G Merck, éluant benzène 90-CH_3OH 10) révèle la présence d'amine 3 et de nitrile 9, dont les proportions sont mesurées sur une solution alcoolique $2 \cdot 10^{-4}$ M par spectroscopie U.V.

La dissolution des sels dans l'alcool conduit également à un mélange d'amine et de nitrile (contrôle par CCM et mesure par U.V.).

5. Hydrolyses

On fait bouillir 1,5g d'amine 3 (R=C_6H_5-) dans 100cm3 d'eau, d'alcool 50% ou d'acide chlorhydrique N, ou bien on traite en tube scellé à 130° pendant 24 heures par 100cm3 d'eau distillée ou d'acide chlorhydrique N. Le tableau IV donne un répertoire des produits obtenus par ces traitements. Le nitrile 9 (R=C_6H_5-), l'amide 13 (R=C_6H_5-), l'acide benzoïque et l'acide α-aminophénylacétique sont séparés par précipitation et caractérisés par les voies usuelles. L'ammoniac et l'acide cyanhydrique sont déplacés en milieu basique ou acide et dosés par titrimétrie. Le benzaldéhyde enfin est dosé par sa dinitro-2,4 phénylhydrazone après entraînement à la vapeur.

TABLEAU IV

Nature du traitement	Produits obtenus (rendement)
Reflux H_2O	9 (R=C_6H_5) (97%)
Reflux C_2H_5OH 50%	9 (R=C_6H_5) (92%)
Tube scellé H_2O	9 (R=C_6H_5) (70%), 13 (R=C_6H_5), NH_3 (11%), C_6H_5-CHO (traces)
Reflux HCl N	C_6H_5COOH, C_6H_5-CH(NH$_2$)-COOH, C_6H_5CHO (traces) HCN (traces)
Tube scellé HCl N	C_6H_5-COOH (87%), NH_3 (58%), C_6H_5-CH(NH$_2$)-COOH, C_6H_5-CHO (traces), HCN (traces)

6. Etude cinétique - Spectrophotométrie

Les études d'absorption U.V. et de fluorescence ont été faites sur un spectrophotomètre Beckmann DK2.

L'étude cinétique a été menée sur des solutions $2 \cdot 10^{-4}$ M des amines 3 dans l'alcool 96. Les variations de la concentration ont été mesurées d'après l'intensité des bandes d'absorption à 334 nm (R=C_6H_5-), 324 nm (R=p-CH_3-O-C_6H_4-) et 435 nm (R=p-NO_2-C_6H_4-).

Les solutions pour l'étude de l'influence de l'acidité ont été préparées en ajoutant respectivement 1, 0,75, 0,5 et 0,25 cm3 d'acide chlorhydrique 10 N à 1 litre de solution alcoolique de 3 (R=p-NO_2-C_6H_4-). Pour la concentration $[H^+] = 2 \cdot 10^{-4}$, nous avons engagé directement le chlorhydrate de l'amine précédente.

Les valeurs $k [H^+]$ ont été obtenues graphiquement en reportant $\log \frac{c^o}{c}$ en fonction du temps; la concordance avec la loi $v = k [3] [H^+]$ est vérifiée également de manière graphique en reportant, pour l'amine p-nitrée, $k [H^+]$ en fonction de l'acidité.

Nous remercions le CNRS dont le soutien matériel et le service de microanalyse ont permis la réalisation de ce travail, ainsi que Mr.PEROL pour sa collaboration dans la prise des spectres de fluorescence.

BIBLIOGRAPHIE

1. G. KILLE et J.P. FLEURY, Bull.Soc.chim., 1967, p.4619.
2. P.ROESLER et J.P.FLEURY, Bull.Soc.chim., 1967, p.4624.
3. P.ROESLER et J.P.FLEURY, Bull.Soc.chim., 1968, p. 631.
4. H.H.JAFFE et MILTON ORCHIN, Theory and Applications of U.V. Spectroscopy, Wiley and Sons, N.Y., 1964.
5. P.J.HAINES et E.C.WAGNER, J.amer.chem.Soc.,1949, 71,2793.
6. D.A.BASSI, V.DEULOFEU et F.A.F.ORTEGA, J.amer.chem.Soc. 1953, 75, 171.
7. J.LICHTENBERGER et J.P.FLEURY, Bull.Soc.chim.,1956, p.1184.
8. H.T.CLARKE, The Chemistry of Penicillin, Princeton University Press, Princeton, N.J. (J.F.CORNFORTH, Oxazoles and oxazolones), 1949, p.695-728.
9. J.P.FERRIS et L.E.ORGEL, J.amer.chem.Soc.,1966,88,3829.
10. W.E.CASS, J.amer.chem.Soc., 1942, 64, 785.
11. J.J.ROSENBAUM et W.E.CASS, J.amer.chem.Soc.,1942,64,2444.
12. M.FURST, H.KALLMANN et F.BROWN, J.Chem.Phys.,1957,26,1321.
13. J.P.FLEURY et A.BAYSANG, C.R. Acad.Sci., 1962, p.4310.
14. G.S.PURANIK et H.SUSCHITZKY, J.chem.Soc. (C),1967,p.1006.

HETEROCYCLISATION DES NITRILES α-ACYLAMINES

VI. SUR LA STRUCTURE MESOIONIQUE DE LA P-NITROPHENYL-2 PHENYL-4 OXAZOLONE-5 *

par Gérard KILLE et Jean-Pierre FLEURY

(Laboratoire de Chimie Organique Générale,
ECOLE SUPERIEURE DE CHIMIE, 68-MULHOUSE)

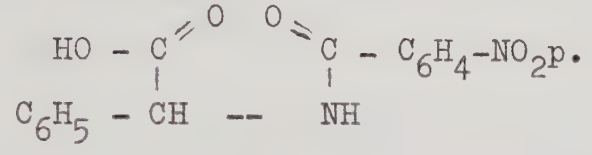
Manuscrit reçu le 22 Avril 1968.

RESUME

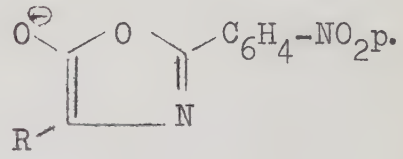
L'oxazolone obtenue par cyclisation anhydrisante de l'acide α-phényl α- (p.nitrobenzoylamino) acétique a la structure mésoionique d'une p.nitrophényl-2 phényl-4, 3 *H* oxazolone-5, comme en font foi ses spectres d'absorption I.R. et U.V.

* Ce mémoire, joint aux trois précédents (Bull.Soc.chim., 1967, p.545 et p.4619; 1968, p. constitue la thèse de Doctorat d'Etat de G.KILLE dont la soutenance est prévue pour 1968 devant la Faculté des Sciences de Strasbourg.

Au cours d'une étude sur la réactivité des amino-5 oxazoles (1), nous avons été amenés à préparer la p-nitrophényl-2 phényl-4 oxazolone-5 par déshydratation de l'acide 1 à l'anhydride acétique.



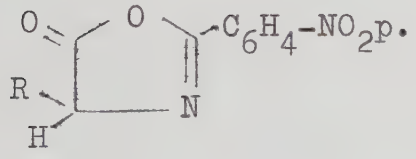
1



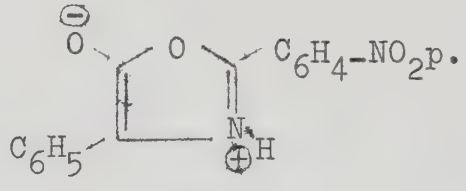
2

Cette oxazolone n'est pas décrite dans la littérature, quoique son anion (2, R=C_6H_5-) coloré en bleu soit utilisé dans diverses réactions analytiques. On détecte ainsi (2,3) par une coloration bleue avec l'acide 1 dissous dans la pyridine, la présence d'anhydrides organiques. Des anions 2 (R=alcoyle) sont également responsables des colorations obtenues dans la mise en évidence des α-aminoacides par le chlorure de p-nitrobenzoyle (4,5).

La p-nitrophényl-2 phényl-4 oxazolone-5 ne mériterait pour autant pas une publication particulière si on pouvait lui attribuer la structure 3 (R=C_6H_5-) normalement adoptée pour ce genre de dérivés. Nous pensons au contraire que la



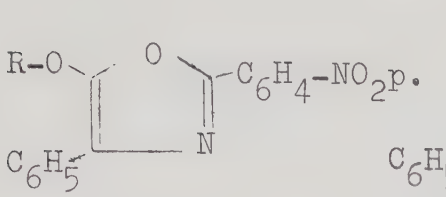
3



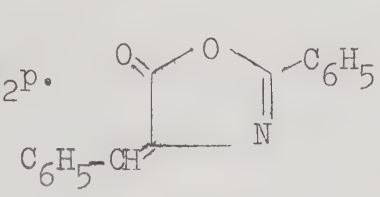
4

structure mésoionique 4 lui convient mieux. Ce choix est justifié par la comparaison des propriétés physiques de cette oxazolone avec celles de dérivés voisins comme les éthoxy-5 et acétoxy-5 oxazoles 5 préparés dans ce but et les oxazolones-5 (en particulier le dérivé 3, R=-CH_2-C_6H_5 ou le dérivé 6) mentionnées dans la littérature. Ces

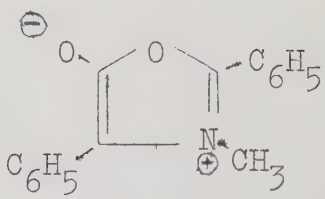
données sont rassemblées dans le tableau ci-joint.



5



6



7

La structure oxazolone 3 (R = C_6H_5)est exclue car on devrait trouver une vibration ν C = O aux environs de 1800cm^{-1} (6, 7, 8, 9) (voir par ex. les spectres de 3, R = CH_2-C_6H_5 et 6) et une absorption U.V. voisine de 280nm (par comparaison avec 3, R = CH_2-C_6H_5).

La structure hydroxy-5 oxazole est à exclure également si on compare les propriétés des dérivés 4 et 5. En particulier on devrait s'attendre à une absorption U.V. de 375nm, une absorption I.R. vers 1620cm^{-1} (due vraisemblablement à une absorption C = N dunoyau oxazole) et une vibration OH dans la région 3400cm^{-1}.

Une structure 4 par contre permet une interprétation aisée de l'ensemble des propriétés de cctte oxazolone: le déplacement bathochrome dans le visible s'explique par la conjugaison intense entre l'oxygène sur C_5 et le substituant p.nitro-phényle. Un effet analogue a été observé pour le p.nitrophényl-2 phényl-4 amino-5 oxazole (1) (λ max:435nm). Dans l'infra-rouge la région 1600cm^{-1} présente une allure tout à fait comparable à celle de l'oxazolone 7 dont le caractère mésoionique est assuré. L'absorption à 1667cm^{-1} peut alors s'attribuer à une vibration C = N du noyau et la bande 1590cm^{-1} à une vibration d'un groupe "pseudocarboxylate" de cette oxazolone. Les bandes moyennes entre 3000 et 2700cm^{-1} proviennent donc d'une vibration $\overset{\oplus}{N}$ - H. Par deutériation elles se déplacent à 2250 et 2150cm^{-1}. Par ailleurs, l'insolubilité de cette oxazolone dans tous les solvants à caractère organique et sans atomes nucléophiles confirme également ce caractère dipolaire.

	max.en nm. (ε 10^{-4}) (solvant)	I.R. (cm^{-1}) a) région 3000cm^{-1}	région 1600cm^{-1}	divers
4	520 (Ac_2O)	3030f 2950M 2800M 2700M	1667 F 1590 F 1563 M 1514 M	F: 174°C insol.C_6H_6, $CHCl_3$
5, R= $-C_2H_5$	375 (1,42) (alcool)	3060f (CH) 2980f " 2925f "	1615 F (C=N) 1590 F 1563 M 1510 F	F: 158°C sol.C_6H_6, $CHCl_3$
5, R= $-COCH_3$ (b)	345 (3,5) (alcool)	f)	1790 F (C=O) 1625 M 1600 M 1560 M 1515 F	F: 162-164°C sol. C_6H_6
3 (R=$-CH_2-C_6H_5$) (c)	279 (1,38) (benzène)	3120f 2945f	1820 F (C=O) 1652 M (C=N) 1604 M 1522 F	F: 121°C sol.C_6H_6
6 (d)	361 (3,76)		1785 F (C=O) 1745 M 1660 F (C=N) 1600 M	
7 (e)	jaune	3020f (CH) 3050f "	1690 F 1590 M 1585 M 1563 M	

a) F = forte, M = moyenne, f = faible

b) Pour d'autres valeurs d'acétoxy-5 oxazoles voir réf.10

c) Voir référence 11

d) Référence 12 pour l'U.V. et 7 pour l'I.R. Le dérivé p.nitrophényl-2 absorbe à 381nm.

e) Nous remercions le professeur Huisgen pour la communication du spectre I.R. Voir référence 13.

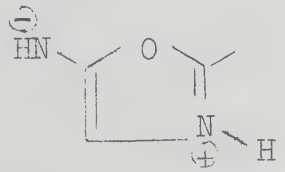
f) Absorption CH très faible dans la région 3000cm^{-1}.

L'oxazolone 4 conduit en milieu aqueux basique à des solutions bleu à bleu violacé (λ max: 609cm) contenant l'anion mésomère 2 (R = C_6H_5). La déprotonation est également obtenue par des solvants nucléophiles comme la pyridine, l'acétonitrile, le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide ou même l'acétone aqueuse.

Les solutions de cet anion 2 sont assez peu stables. La coloration bleue disparaît dans le temps par suite de l'ouverture du cycle soit en acide 1 soit en produits de décomposition plus complexes (benzaldéhyde, ammoniac, acide p.nitrobenzoïque). Mais à partir de solutions fraîches de l'anion 2 (R = C_6H_5-) on peut revenir à l'oxazolone 4 par acidification.

Enfin il faut signaler que l'acétoxy-5 oxazole 5 (R = $COCH_3$) conduit au même anion 2 (R = C_6H_5-) par traitement à la pyridine. Il n'y a donc pas là, comme l'a récemment signalé Steglich (10) pour d'autres acétoxy-5 oxazoles, isomérisation en acyl-4 oxazolone-5, mais expulsion par le nucléophile pyridine de l'anion 2 du groupe ester. Cette constatation peut éventuellement être intéressante pour l'explication du mécanisme d'isomérisation des acyloxy-5 oxazoles.

L'isolement de l'oxazolone mésoionique 4 confirme des hypothèses avancées récemment au sujet de la réactivité des amino-5 oxazoles, pour lesquels nous avons pu montrer (1) l'existence d'intermédiaires réactionnels tautomères du type 8, obtenus par la protonation de l'azote du cycle.



8

PARTIE EXPERIMENTALE

1. p.nitrophényl-2 phényl-4, 3 *H* oxazolone-5 (4).

On traite suivant (14) 10g (0,03 mole) d'acide 1 (préparé d'après 15) par 31cm3 d'anhydride acétique (0,3 mole) fraîchement distillé, à 50°C sous agitation pendant 1h. L'acide se dissout lentement en même temps que la solution prend une coloration rose de plus en plus accentuée.

Au bout d'une heure, il s'est formé un précipité rouge. On refroidit, filtre sous courant d'air sec, lave avec un peu d'anhydride acétique puis de l'éther sec, et sèche au dessicateur en présence de soude jusqu'à poids constant (rendement 5,2g soit 55%). P.F.: 174°C avec décomposition.

Le produit est engagé tel quel dans les réactions.

Analyse; $C_{15}H_{10}N_2O_4$: Calc. %: C 63,83 H 3,55 N 9,94
Tr. : 63,37 3,83 9,79.

Le maximum d'absorption à 520nm a été déterminé sur une prise de la solution réactionnelle d'anhydride acétique.

2. p.nitrophényl-2 phényl-4, 3 *H* oxazolone-5 deutériée.

On dissout 10mg de 4 dans 1cm3 de pyridine anhydre et reprécipite le produit deutérié au moyen de 10cm3 d'une solution à 10% de DCl dans D_2O. On lave avec quelques cm3 d'eau lourde et sèche en dessicateur en présence de soude.

3. p.nitrophényl-2 phényl-4 acétoxy-5 oxazoles (5, R=CH_3-CO-)

On engage 10g d'acide 1 et 90cm3 d'anhydride acétique fraîchement distillé, et traite le tout sous agitation à

50°C durant une heure. La solution prend une coloration rose simultanément à la dissolution de l'acide, mais au bout d'une heure, c'est un produit jaune qui précipite.
Rendement: 0,8g soit environ 7%.
P.F.: 162-164°C (C_6H_6).

Analyse: $C_{17}H_{12}N_2O_5$: Calc. %: C 62,96 H 3,70 N 8,64
Tr. : 62,88 3,75 8,58

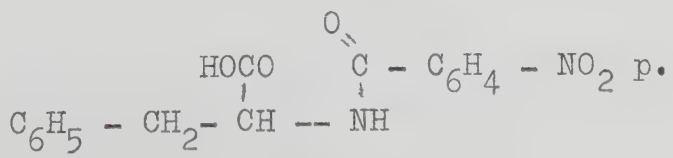
4. p.nitrophényl-2 phényl-4 éthoxy-5 oxazole (5, R=C_2H_5).

L'ester éthylique de 1 préparé selon (15) est soumis à une cyclisation anhydrisante par PCl_5 suivant (16): 8,2g d'ester (0,025 mole) dissous dans 100cm3 de chloroforme sec, sont traités par 5g de PCl_5 (0,025mole) pendant 1h à 50°C. On obtient une coloration jaune vif. On dilue avec 250cm3 d'éther anhydre, puis ajoute une solution d'alcoolate de sodium jusqu'à réaction alcaline et 250cm3 d'eau. Après agitation, puis séparation de la phase aqueuse bleue, on isole de la couche organique jaune le produit 5 (R = C_2H_5) sous forme d'une poudre orange vif.
P.F.: 158°C (alcool 96).

Analyse: $C_{17}H_{14}N_2O_4$: Calc. %: C 65,79 H 4,55 N 9,03
Tr. : 65,77 4,61 9,25

5. p.nitrophényl-2 benzyl-4, 4-*H*oxazolone-5 (3 R=C_6H_5-CH_2-)

Le produit signalé par Karrer (11) étant en fait de l'acide α-benzyl α-p.nitrobenzoylaminoacétique (9) mélangé d'un peu d'oxazolone, nous avons repris cette préparation à partir de la phénylalanine.



On prépare tout d'abord 9 en traitant à température ambiante une solution de 15g de phénylalanine (0,09 mole) dans 120cm3 de soude 2N par une solution de 16,8g de chlorure de p.nitrobenzoyle (0,09 mole) dans 250cm3 d'éther. Une vive coloration bleue se développe de façon transitoire. L'addition terminée, on maintient l'agitation durant deux heures et décante la phase aqueuse jaunâtre, l'acidifie par HCl 2N et laisse digérer dans les eaux mères le précipité blanc pâteux formé, jusqu'à ce qu'il soit devenu consistant, filtre et recristallise 9 dans l'alcool.
P.F.: 167°C (litt.: (11): 167°C).

On traite alors 10g de 9 (0,03 mole) par 31cm3 d'anhydride acétique fraîchement distillé (0,3 mole) à 50°C sous agitation pendant 1h. L'acide se dissout lentement et la solution vire au jaune très pâle. On refroidit le mélange dans la glace ce qui a pour effet de faire précipiter très lentement 3 (R=C_6H_5-CH_2-) sous forme de cristaux jaunes très pâles.
P.F.: 121°C (C_6H_6) litt. (11): 164°C).

Analyse: $C_{16}H_{12}N_2O_4$:	Calc.%:	C	64,85	H 4,08	N 9,45
	Tr. :		65,4	4,4	9,1

6. Etudes spectrométriques.

Les spectres d'absorption I.R. ont été relevés au moyen d'un appareil Perkin-Elmer 21 et les mesures d'absorption U.V. effectuées sur un spectrophotomètre Beckman D.K.2.

Nous remercions le C.N.R.S. dont le soutien matériel et le service de microanalyse ont permis la réalisation de ce travail et Mr.PEROL pour sa collaboration dans la prise des spectres I.R.

BIBLIOGRAPHIE

1. G.KILLE et J.P.FLEURY, Bull.Soc.chim., 1968, p.

2. D.DAVIDSON et L.AUERBACH, J.am.chem.Soc., 1953, 75, 5984.

3. D.DAVIDSON, Anal.Chem., 1954, p.576.

4. E.WASER et E.BRAUCHLI, Helv.chim.Acta, 1924, 7, 757.

5. P.KARRER et R.KELLER, Helv.chim.Acta, 1943,26, 50.

6. H.W.THOMPSON, R.R.BRATTAIN, M.M.RANDALL et R.S.RASMUSSEN, Infrared spectroscopic studies of penicillin, dans The Chemistry of Penicillin, par H.T.CLARKE, Princeton University Press, Princeton, N.-J., 1949, p.387.

7. F.MICHEEL et B.SCHLEPPINGHOFF, Chem.Ber., 1955, 88, 763.

8. R.FILLER et L.H.HEBRON, J.org.Chem., 1958, 23, 1813.

9. E.GALLANTAY, A.SZABO et J.FRIED, J.org.Chem.,1963, 28,38.

10. W.STEGLICH et G.HOFLE, Angew.Chem., 1968, 80, 78.

11. P.KARRER et C.CHRISTOFFEL, Helv.chim.Acta., 1944, 27, 622.

12. D.A.BASSI, V.DEULOFEU et F.A.ORTEGA, J.am.chem.Soc.,1953, 75, 171.

13. R.HUISGEN, H.GOTTHARDT, H.O.BAYER et F.C.SCHAEFER, Angew. chem., 1964, 76, 185.

14. M.CRAWFORD et W.T.LITTLE, J.chem.Soc., 1959, p.729.

15. A.W.INGERSOLL et R.ADAMS, J.am.chem.Soc., 1922, 44, 2933.

16. P.KARRER et C.GRANACHER, Helv.chim.Acta, 1924, 7, 763.

C O N C L U S I O N

Au cours de ce travail, il a donc pu être répondu pour l'essentiel aux questions posées initialement:

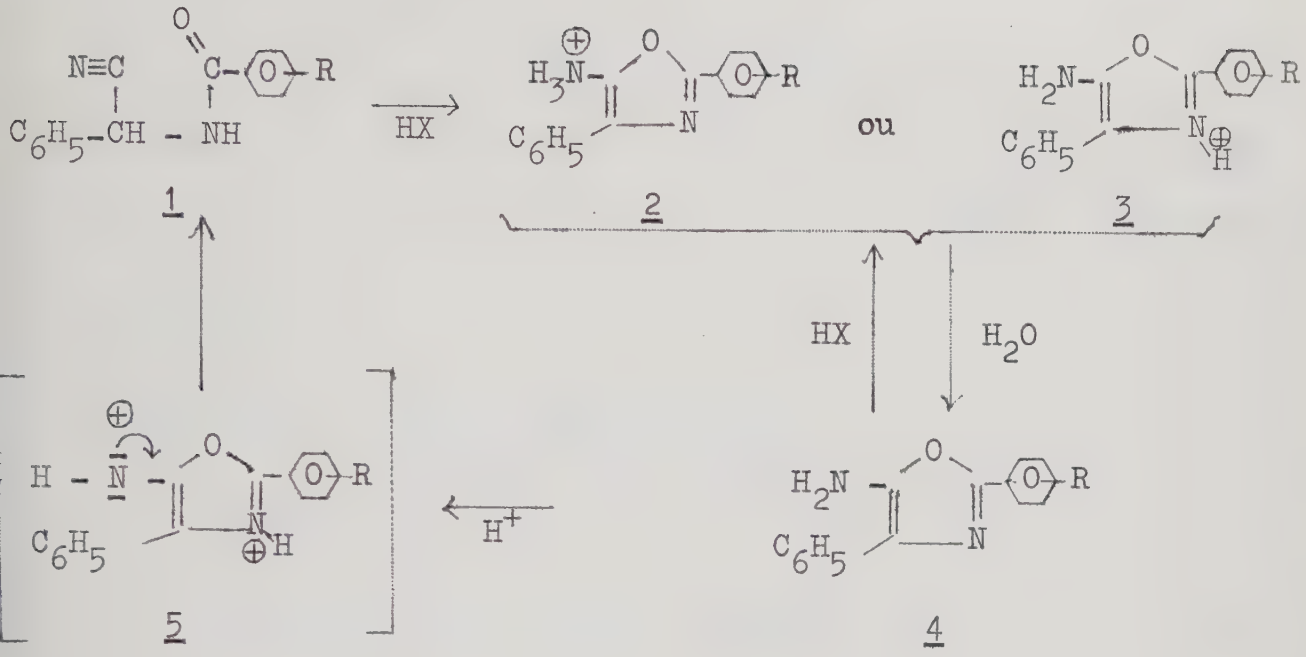
- les amino-5 oxazoles 4 préparés à partir des acylamino-nitriles 1 possèdent bien cette structure et non pas celle, tautomère, imino-5 oxazolone;

- les sels, de formule brute 1, HX, préparés par action des acides forts tant sur les nitriles que sur les bases précédentes, sont cyclisés; mais il n'a pas été possible de trancher avec certitude entre une structure 2 résultant de la protonation de l'azote extracyclique (mise en évidence par R.M.N. dans l'acide chlorosulfonique à basse température) ou 3 résultant de celle de l'azote cyclique (mise en évidence par spectrométrie U.V. dans l'acide trifluoracétique). L'étude par spectrométrie I.R. des chlorhydrates solides ne permet pas de choisir entre les deux possibilités. Toujours est-il que la structure oxazolique de ces sels indique que la cyclisation se fait directement sur le nitrile de départ par les acides forts;

- le retour au nitrile à partir du sel se fait par passage intermédiaire par l'amino-5 oxazole, celui-ci s'isomérisant ensuite par une réaction de catalyse acide qui fait intervenir de façon transitoire l'entité mésoionique imino-5, 3 *H* oxazoline 5.

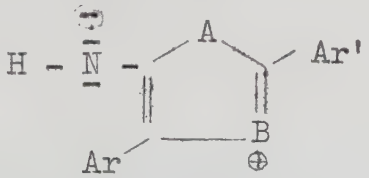
L'ouverture du cycle s'opère à ce stade par un mécanisme électronique concerté, plus ou moins facilement suivant la nature du substituant R.

Il est donc possible de situer ces différents produits les uns par rapport aux autres dans le cadre du schéma suivant:



On peut noter qu'une structure intermédiaire de sydnone imine 5 est d'autant plus concevable que nous avons démontré l'existence de la p.nitrophényl-2 phényl-4 oxazolone-5 sous une forme mésoionique comparable.

Il n'est pas téméraire d'envisager que pareilles réactions d'ouvertures de cycle soient générales pour des produits hétérocycliques du type



Des études comparatives ne sauraient manquer d'être fructueuses pour autant que l'on puisse avoir accès aux dérivés correspondants.

TABLE DES MATIERES

	Pages Thèse	Pages Bull.Soc.chim.
INTRODUCTION	1	-
CHAPITRE I. : α-Acylaminonitriles de départ - Préparation, spectres I.R. et R.M.N.	5	545
Introduction	5	545
1. Synthèse des nitriles de départ	5	545
2. Etude des α-acylaminonitriles en spectrographie I.R.	6	546
3. Etude des α-acylaminonitriles en R.M.N.	7	547
Partie expérimentale	8	548
Bibliographie	9	549
CHAPITRE II.: Sur la structure des amino-5 oxazoles et de leurs sels.	11	4619
Introduction	11	4619
1. Préparation des amino-5 oxazoles et de leurs chlorhydrates	11	4619
2. Structure des amino-5 oxazoles	12	4620
3. Structure des chlorhydrates et trifluoracétates des amino-5 oxazoles	12	4620

a) Etude des sels en solution par R.M.N. 13 4621

b) Etude des chlorhydrates solides par I.R. 14 4622

Partie expérimentale 15 4623

Bibliographie 16 4624

CHAPITRE III.: Propriétés des amino-5 oxazoles. 17

Introduction 18

1. Absorption ultra-violette 19

2. Fluorescence 23

3. Isomérisation amino-5 oxazole - α-acylaminonitrile 23

4. Salification 28

5. Acylation 28

6. Bases de Schiff 29

Partie expérimentale 30

Bibliographie 34

CHAPITRE IV.: Sur la structure mésoionique de la p.nitrophényl-2 phényl-4 oxazolone-5 35

Partie expérimentale 40

Bibliographie 43

CONCLUSION GENERALE 44

Propositions données par la Faculté
ou, éventuellement, seconde Thèse :

Etude de l'inversion de l'azote pyramidal par résonance magnétique nucléaire.

Strasbourg, le 23 Septembre 1968

Le Président du Jury,

OURISSON
p. A. MAILLARD

Vu et permis d'imprimer
Strasbourg, le 9 septembre 1968

Le Doyen,

J.H. VIVIEN